

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Petra Baković

**POJAVNOST KOMORBIDITETA U PACIJENATA S
DIJAGNOSTICIRANOM OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM
SPAVANJA U CENTRU ZA MEDICINU SPAVANJA SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2018./2019.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Renata Pecotić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Petra Baković

**POJAVNOST KOMORBIDITETA U PACIJENATA S
DIJAGNOSTICIRANOM OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM
SPAVANJA U CENTRU ZA MEDICINU SPAVANJA SPLIT**

Diplomski rad

Akadska godina:

2018./2019.

Mentor:

izv. prof. dr. sc. Renata Pecotić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

ZAHVALA

Now this is not the end. It is not even the beginning of the end. But it is, perhaps, the end of the beginning.

Winston Churchill

Svoju zahvalu započinjem citatom W. Churchilla jer uistinu vjerodostojno prikazuje sadašnji trenutak života studenata medicine, koji oboružani teorijskim znanjem do nepojmljivih oceanskih dubina stupaju u primjenu tog istog znanja u svijetu prakse punom olujnih i neočekivanih obrata. Što nas očekuje kada zakoračimo u taj svijet? Jesmo li završili jedno poglavlje, ili smo tek usmjerili kormilo života u jedan od beskonačno mogućih paralelnih životnih pravaca kroz ovih šest godina studija medicine? Šest su dugih godina naš um, duh i tijelo bili disciplinirani na svakodnevni rad i trud, odricanje od „stereotipnog studentskog života“ i posvećivanje pozamašnog dijela dana učenju medicinske znanosti koja će obilježiti naš cijeli životni vijek.

Intenzivne su palete emocija obojale moj šestogodišnji period, oblikovale već postojeći te izgradile novi dio mog osobnog identiteta, intelektualnog, socijalnog, fizičkog i psihičkog. U tome su kontinuumu oblikovanja i izgradnje sudjelovale mnoge osobe, a ovdje navodim samo djelić njih.

Naš trio, Dora Čerina, Ivana Čović i moja malenkost, prijateljstvo je koje je puštalo korijenje i duboko se usidrilo kroz naš šestogodišnji studij. S vama sam provela neponovljive trenutke „terapijskog ludiranja“ kako bismo svladale šestogodišnju „bolest studiranja“ i izašle kao „restitutio ad integrum“. S nama ostaju bogate uspomene zajedničke suradnje, stresa, unutarnjega plača i vanjskoga smijeha.

Kolegice Majo, naša suradnja kroz šestu godinu „rotacijskog ludiranja“ došla je kao šećer na kraju. Zahvalna sam na brojnim trenutcima iskonskog smijeha i ugodnih razgovora, a sve to u sklopu usvajanja onih žarko željenih praktičnih kliničkih vještina. Dobile smo sve u jednome.

Zahvaljujem se svojoj obitelji, mami Zdenki, tati Darku i sestri Nives, koja me podržavala potonjih šest godina u svakoj potrebi i želji i koja mi je omogućila optimalne uvjete za postizanje svojih ciljeva.

Neizrečene su zahvale poimence i ostalim osobama koje su svojim prisustvovanjem u mome životu pomogle mom vlastitom oblikovanju, razvoju i postizanju rezultata koji se nalazi pred vama čitateljima.

I konačno, iskreno se i s velikim poštovanjem zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Renati Pecotić, na prihvaćanju teme za pisanje diplomskoga rada pod njezinim vodstvom, suradnjom i u sklopu Centra za Medicinu spavanja, našega sleep lab, gdje sam stekla kombinaciju pretkliničkog i kliničkog iskustva surađujući kako s osobljem Centra, tako i sa svojim kolegama studentima i samim pacijentima. Ovaj je diplomski rad kruna „završetka“ jednog edukativnog životnog poglavlja u Centru za medicinu spavanja i suradnje sa svim

njegovim članovima, posebno izv. prof. dr. sc. Renatom Pecotić. Obogatili ste me intelektualno i emocionalno. Nadam se da ćete do u daleku budućnost podučavati mlade studente kako se uhvatiti u koštac što učinkovitije sa svojim prvim radom koji postaje osnova za naše daljnje znanstveno-istraživačko djelovanje.

Završavam ovu relativno podužu zahvalu (kao i sve ostalo, za one koji me dovoljno dugo i dobro poznaju) riječima Briana Tracyja:

„Make your life a masterpiece; imagine no limitations on what you can be, have or do.“

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Fiziologija spavanja..... | 2 |
| 1.2. Uloga elektroencefalografije u prepoznavanju spavanja | 3 |
| 1.3. Poremećaji spavanja..... | 7 |
| 1.3.1. Poremećaji disanja tijekom spavanja | 7 |
| 1.3.1.1. Opstrukcijska apneja tijekom spavanja | 8 |
| 1.3.1.1.1. Epidemiologija OSA-e | 8 |
| 1.3.1.1.2. Patofiziologija OSA-e..... | 9 |
| 1.3.1.1.3. Klinička slika OSA-e..... | 10 |
| 1.3.1.1.4. Metode dijagnoze OSA-e | 11 |
| 1.3.1.1.5. Liječenje OSA-e | 12 |
| 1.3.1.1.6. OSA i komorbiditeti | 14 |
| 1.3.1.1.6.1. Kardiovaskularni komorbiditeti i OSA | 15 |
| 1.3.1.1.6.2. Metabolički sindrom i OSA | 16 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA | 19 |
| 3. ISPITANICI I METODE | 21 |
| 4. REZULTATI..... | 24 |
| 5. RASPRAVA..... | 38 |
| 6. ZAKLJUČCI | 43 |
| 7. SAŽETAK..... | 45 |
| 8. SUMMARY | 48 |
| 9. POPIS CITIRANE LITERATURE..... | 51 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 60 |

POPIS OZNAKA I KRATICA

AASM - Američka akademija za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*)

AHI - apneja/hipopneja indeks

CPAP - uređaj za potpomognuto disanje kontinuiranim pozitivnim tlakom u gornjim dišnim putovima (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*)

CSA - centralna apneja tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnea*)

ESRS - Europsko društvo za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society*)

ESS - Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*)

EEG - elektroencefalogram

EKG – elektrokardiogram

EMG - elektromiogram

EOG - elektrookulogram

GABA - gama aminobutirična kiselina (engl. *Gamma-Aminobutyric Acid*)

GERB - gastroezofagealna refluksna bolest

GWAS – cjelogenomska analiza povezanosti (engl. *Genome Wide-Association Studies*)

HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje

ICSD - Međunarodna klasifikacija poremećaja spavanja (engl. *International Classification of Sleep Disorders*)

ITM - indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Index*)

OSA - opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*)

PG - poligrafija

PSG - polisomnografija

REM - stadij brzih pokreta očiju (engl. *Rapid Eye Movement*)

STOP - Hrkanje, Umor, Zamijećeni prestanci disanja, Povišeni arterijski tlak (engl. *Snoring, Tiredness, Observed apnea, Pressure*)

1. UVOD

1.1. Fiziologija spavanja

Spavanje je prema bihevioralnoj definiciji reverzibilno stanje s isključenom prostorno-vremenskom percepcijom i smanjenim odgovorom organizma na podražaje iz okoliša. Također, spavanje predstavlja složeni skup fizioloških procesa (1) koji ima stadije, a svaki stadij odgovara jednom stanju svijesti. Stanje svijesti određeno je ustrojstvom i interakcijom fizioloških procesa, a promjene stanja svijesti praćene su promjenama elektrokortikalne aktivnosti mozga (2).

Ustanovljeno je da je proces spavanja reguliran trima međusobno povezanim neuralnim sustavima: cirkadijanim ritmom, sustavom za tzv. homeostazu spavanja (engl. *sleep homeostat*) i ultradijanim ritmom (3).

Ciklus budnosti i spavanja pripada cirkadijanom ritmu (24h) kao najzastupljenijem biološkom ritmu među živim organizmima. Ipak, može funkcionirati i izvan cirkadijanog ritma u promijenjenim okolišnim uvjetima poput dugoročnog boravka u izoliranom prostoru bez prisustva danjeg svjetla. U takvim uvjetima trajanje ritma može se produžiti i preko 30 sati. Unatoč tome, cirkadijani ritam ima neophodnu ulogu u optimalnoj kvaliteti spavanja. Glavni je cirkadijani „pacemaker“ suprahijazmatska jezgra hipotalamusa koja sinkronizira aktivnosti cirkadijanih oscilatora.

Sustav za homeostazu spavanja održava ravnotežu stanja budnosti i izmijenjenog stanja svijesti tijekom spavanja. Sastoji se od uzlaznog retikularnog aktivacijskog sustava (engl. *Ascending Reticular Activation System*, ARAS) koji potiče stanje budnosti i regulira neurofiziološku vezu između različitih područja kore mozga i jezgara u moždanom deblu kako bi se postigla ravnoteža ciklusa budnost/spavanje i cirkadijanog ritma svjetlo/mrak putem tzv. „flip-flop“ modela, smještenog u moždanome deblu.

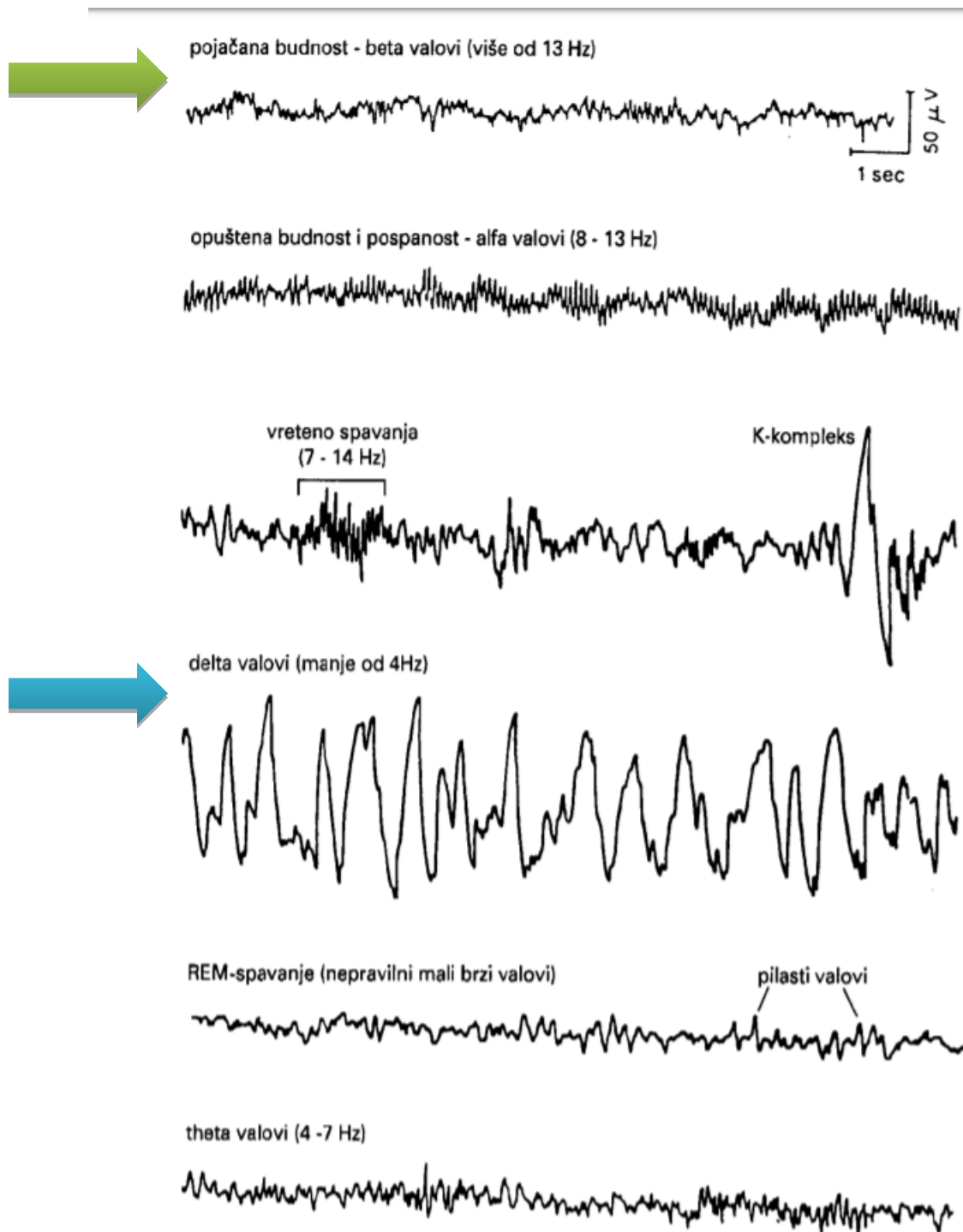
Ultradijani sustav regulira vrijeme i duljinu trajanja REM spavanja (engl. *Rapid Eye Movement*, REM) i non-REM spavanja. Ta je oscilacija između REM-a i non-REM-a kontrolirana hipotalamičkim GABA neuronima (engl. *Gamma-Aminobutyric Acid*, GABA) po sličnome „flip-flop“ modelu, smještenom u međumozgu. Tim modelom hipotalamički neuroni kontroliraju REM spavanje ili budnost putem ARAS-a (3).

1.2. Uloga elektroencefalografije u prepoznavanju spavanja

Elektrokortikalna aktivnost može se zabilježiti i snimiti kao elektroencefalografski (EEG) valovi koji grafički prikazani čine zapis poznat kao elektroencefalogram (EEG). EEG je zapis promjena izvanstaničnog protoka struje koje nastaju uslijed trajne i istodobne električne aktivnosti golemog broja pojedinačnih neurona moždane kore. Te se promjene snimaju kao površinski potencijali zabilježeni makroelektrodama postavljenim na meki oglavak, a predstavljaju lokalnu aktivnost piramidnih kortikalnih neurona smještenih ispod makroelektrode. Piramidni kortikalni neuroni ujedno čine 70-75 % ukupnog broja kortikalnih neurona. Zanimljivost je što su snimljeni površinski potencijali odraz ekscitacijskih i inhibicijskih postsinaptičkih potencijala, a ne akcijskih potencijala moždane kore (2).

EEG valovi opisuju se na temelju triju parametara: frekvencija, amplituda i izgled (morfologija) EEG vala. Na temelju dinamičkog raspona frekvencije (1-50 Hz) i amplitude (0-200 μ V) postsinaptičkog potencijala, postoje četiri glavne vrste EEG valova: alfa, beta, theta i delta valovi (Slika 1).

Alfa-moždani valovi, poznati kao Bergerov ritam, imaju frekvenciju 8-13 Hz i obilježavaju stanje opuštenosti, a najveću amplitudu imaju u okcipitalnoj regiji mozga (2). *Beta-moždani valovi* imaju frekvenciju 13-30 Hz i obilježavaju stanje pojačane budnosti i usmjerene pozornosti. *Theta-moždani valovi* imaju frekvenciju 4-7 Hz i većinom obilježavaju stadij 1 spavanja, a mogu se pojaviti i u tjemnim i sljepoočnim regijama mozga u djece te tijekom intenzivnog emocionalnog stresa u odraslih, uz čestu dominaciju u degenerativnim stanjima mozga (2,4). *Delta-moždani valovi* imaju frekvenciju 0,5-4 Hz i obilježavaju stadij 3 non-REM-a, iako se mogu pojaviti u djetinjstvu te pri teškim oštećenjima mozga (2,4). Njihov je napon dva do četiri puta veći od napona većine ostalih moždanih valova. Zanimljivost je što se delta-moždani valovi mogu pojaviti isključivo u kori, neovisno o aktivnosti u nižim dijelovima mozga (4).



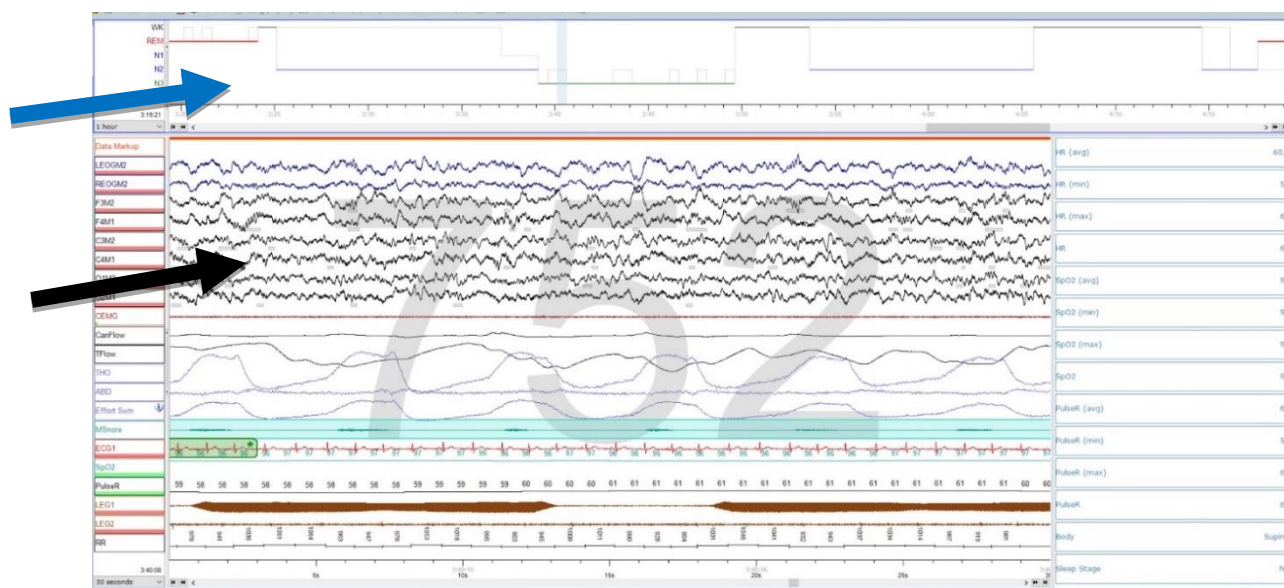
Slika 1. Moždani valovi. Vidljiva je promjena amplitude i frekvencije moždanih valova, od beta-moždanih valova s visokom frekvencijom (> 13 Hz) i niskom amplitudom, karakterističnih za stanje pojačane budnosti (zelena strelica), do delta-moždanih valova s niskom frekvencijom (< 4 Hz) i visokom amplitudom, karakterističnih za stadij 3 non-REM spavanja (plava strelica). Preuzeto iz (2).

Postoje dva različita stanja spavanja temeljena na nekoliko fizioloških parametara, različita međusobno i od stanja budnosti: REM i non-REM spavanje (1). Na temelju moždane aktivnosti snimljene EEG zapisom, non-REM spavanje danas dijelimo na tri stadija prema kriterijima Američke akademije Medicine spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM): stadij 1, 2 i 3 (1,5).

Stadij 1 smatra se prijelaznim stadijem između budnosti i spavanja, karakteriziran je smetenošću, sporim pokretima očiju i slabijim odgovorom na podražaj. Alfa-moždani valovi prelaze u theta-moždane valove prilikom ulaska u stadij 1 spavanja.

Stadij 2, koji se smatra pravim početkom spavanja, karakteriziran je sporim pokretima očiju, smanjenim mišićnim tonusom i smanjenom frekvencijom rada srca i disanja kao posljedicom promjene aktivnosti autonomnog živčanog sustava. U EEG zapisu prisutni su K-kompleksi i vretena spavanja. K-kompleksi predstavljaju jedan ili nekoliko sporih valova koji se javljaju u čeonj regiji tijekom spavanja (2), dok vretena spavanja, valovi frekvencije 7-14 Hz, predstavljaju znak sinkronizacije EEG valova na početku spavanja. Također, vretena spavanja nastavljaju se u kasnijim stadijima spavanja kao periodični umetci u spore delta-moždane valove (2,5).

Stadij 3 posljednji je stadij non-REM spavanja, s karakterističnim ritmičnim disanjem, usporenom frekvencijom rada srca i delta-moždanim valovima u EEG zapisu s frekvencijom ≤ 2 Hz i amplitudom $\geq 75 \mu V$ (Slika 2) (5). Moždani se metabolizam progresivno smanjuje s povećanjem dubine non-REM spavanja, postižući vrhunac smanjenja od 40 % u stadiju 3 (6). Non-REM spavanje prožeto je i snovima, ali s manjom mogućnošću prisjećanja (43 %) u odnosu na snove tijekom REM spavanja (81,9 %) (7).



Slika 2. Prikaz stadija 3 spavanja iz jedne epohe (30 sekunda zapisa) dobiven cjelonoćnom polisomnografijom (crna strelica). Uz stadij 3 spavanja, na vrhu slike nalazi se prikaz arhitekture spavanja ispitivanog pacijenta (plava strelica). Izvor: Centar za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split.

REM spavanje očituje se bujicom brzih pokreta očiju snimljenom elektrookulogramom (EOG), mišićnom hipotonijom i paralizom, neujednačenim ritmom disanja i frekvencijom rada srca te slikovitim i emocionalno obojenim snovima kao posljedicom visoke mentalne aktivnosti (5). REM čini 20-25 % vremena spavanja s četiri do šest epizoda tijekom noći (1). Ukupni moždani metabolizam zbog visoke mentalne aktivnosti može se povećati i do 20 %, posebice u limbičkoj regiji i talamusu, stoga se REM spavanje naziva i paradoksnim spavanjem (4,6). Ključna razlika koja razjašnjava paradoks sličnosti EEG-a u budnosti i REM spavanju jest hipotonija skeletne muskulature koja je uzrokovana inhibicijom spinalnih motoneurona, a ne nedostatkom aktivnosti motoričke moždane kore (2).

Zdravi pojedinac započinje spavanje kroz non-REM stadije pri čemu prvi REM stadij nastupa nakon 80 ili više minuta nastavljajući se tijekom noći cikličkom izmjenom s non-REM stadijima u okviru 90 minuta. Non-REM spavanje dominira prvom trećinom noći i određeno je odlaskom na spavanje i prethodnim trajanjem budnosti. Stadij 2 čini najveći udio non-REM spavanja s 45-55 % vremena, a stadij 1 najmanji udio sa 2-5 % ukupnog vremena spavanja. Sveukupno, non-REM spavanje čini 75-80 % vremena spavanja (1). Moguća su izbijanja kratkotrajnih buđenja između ciklusa spavanja, koja normalno ne remete arhitekturu spavanja i kojih osoba većim dijelom nije svjesna (5).

1.3. Poremećaji spavanja

Razmjeri u kojima se pojavljuju poremećaji spavanja pokazuju neosporivu potrebu za razumijevanjem i rješavanjem OSA-e, značajnog, dosad neprepoznatog i podcijenjenog, javnozdravstvenog problema (8). Značajan je ekonomski utjecaj kroničnih poremećaja spavanja u razvijenim zemljama svijeta, procijenjen 2010. godine u Australiji na 5,1 milijardu australskih dolara godišnje (9). Pojačani utjecaj čimbenika poput svakodnevnog stresa, pretilosti, nepravilnih rasporeda radnih sati u odnosu na cirkadijani ritam i neodržavanja higijene spavanja poput kratkog poslijepodnevnog spavanja, neumjerene uporabe kofeina, izlaganja jakome svjetlu i provođenja intenzivnih tjelesnih aktivnosti u večernjim satima doprinio je povećanju zastupljenosti poremećaja spavanja (10).

U ožujku 2014. objavljeno je 3. izdanje Međunarodne klasifikacije poremećaja spavanja (engl. *International Classification of Sleep Disorders*, ICSD) Američke akademije Medicine spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) (11). Prema 3. izdanju ICSD-a postoji 7 kategorija poremećaja spavanja:

1. insomnija,
2. poremećaji disanja tijekom spavanja,
3. centralni poremećaji hipersomnolencije,
4. poremećaji cirkadijanog ritma ciklusa budnost/spavanje,
5. poremećaji kretanja u spavanju,
6. parasomnije,
7. ostali poremećaji spavanja (12).

1.3.1. Poremećaji disanja tijekom spavanja

Poremećaji disanja tijekom spavanja podijeljeni su u 4 kategorije:

1. opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*, OSA),
2. centralna apneja tijekom spavanja (engl. *Central Sleep Apnea*, CSA),
3. hipoventilacijski poremećaji tijekom spavanja,
4. hipoksemijski poremećaj tijekom spavanja (12).

1.3.1.1. Opstrukijska apneja tijekom spavanja

Opstrukijska apneja tijekom spavanja (engl. *Obstructive Sleep Apnea*, OSA) se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, stoga postoji podjela na OSA-u u odraslih i pedijatrijsku OSA-u (12). OSA u odraslih predstavlja poremećaj spavanja karakteriziran ponavljajućim epizodama djelomične (hipopneja) ili potpune (apneja) opstrukcije gornjeg dijela dišnog puta koja se događa tijekom spavanja, praćena je značajnim desaturacijama (3 % i više) i rezultira kliničkim sindromom (13).

1.3.1.1.1. Epidemiologija OSA-e

Svijet 21. stoljeća bilježi epidemiju kroničnih bolesti, a OSA postaje vodeći javnozdravstveni problem. Vodeći čimbenici rizika za razvoj OSA-e jesu starija dob, muški spol, pretilost, pozitivna obiteljska anameza, kraniofacijalne abnormalnosti, pušenje i konzumacija alkohola (11), dok su ostali čimbenici rizika udio REM spavanja, površinska napetost sluznice i senzorna neuropatija gornjeg dijela dišnog puta (14).

Iako se OSA pojavljuje u različitim dobnim skupinama, zastupljenost je najveća među muškarcima u dobnoj skupini 30-70 godina. Naime, prevalencija se značajno povećava sa starenjem, posebno nakon 65. godine života (15). Omjer muškaraca i žena oboljelih od OSA-e iznosi 2 : 1 s tendencijom izjednačavanja u starijoj dobi, nadasve u žena tijekom menopauze kada se prevalencija OSA-e povećava. Prevalencija OSA-e slična je u svim rasnim i etničkim skupinama, neovisno o različitoj prevalenciji pretilosti kao istaknutog čimbenika rizika (13). Svjetska zdravstvena organizacija prepoznaje pretilost kao bolest već 1948. godine. Ipak, tek su analize troškova 21. stoljeća za liječenje pretilih bolesnika osvijestile važnost pretilosti kao bolesti (16). Pretilost je čvrsto povezana s prisustvom OSA-e. Smatra se da će se daljnjim povećanjem trenda pretilosti povećati i prevalencija OSA-e (17), dok umjereno smanjenje tjelesne mase vodi do poboljšanja simptoma OSA-e u pacijenata (18). Povećanje tjelesne mase predstavlja rizik za razvoj OSA-e zbog odlaganja depozita masnog tkiva oko ždrijelne stijenke što povećava mogućnost kolapsa gornjeg dišnog puta tijekom spavanja (13,19). Radiološkim metodama utvrđeno je da muškarci imaju više depozita masnog tkiva oko ždrijelnog dijela dišnog puta od žena (20) kao i da imaju duži ždrijelni dišni put u odnosu na žene (21). Zanimljivost se očituje u spoznaji da i postmenopauzalne žene, koje imaju rizik za razvoj OSA-e, imaju duži ždrijelni dišni put od premenopauzalnih žena (22).

Konačno, i pozitivna obiteljska anamneza OSA-e važan je čimbenik jer postoji jasna obiteljska povezanost razvoja OSA-e koja se odnosi i na pretile pacijente i pacijente s normalnom tjelesnom masom (23). Anatomija pojedinca, u čijoj su podlozi sklonost povećanoj tjelesnoj masi (24) i kraniofacijalna anomalija (25), očigledno ima genetičku komponentu koja može imati predisponirajuću ulogu u razvoju OSA-e. Daljnja istraživanja putem GWAS-a (engl. *Genome Wide-Association Studies*) mogu otvoriti vrata novim spoznajama o genetičkoj podlozi OSA-e (26).

1.3.1.1.2. Patofiziologija OSA-e

Patofiziologija OSA-e značajno varira među pojedincima. Važne su patofiziološke komponente anatomija gornjeg dišnog puta, odgovor dilatacijske muskulature gornjeg dišnog puta na respiracijske izazove tijekom spavanja, sklonost buđenju uzrokovana povećanim respiracijskim nagonom tijekom spavanja, stabilnost sustava za kontrolu disanja i potencijal promjena plućnog volumena tijekom spavanja (27).

Gornji dišni put građen je od brojnih mišića uz mekotkivnu potporu, ali s nedostatkom krute koštane potpore i posjedovanjem kolapsibilne komponente koja se proteže od tvrdog nepca do grkljana. Anatomski gledano, uži gornji dišni put skloniji je kolapsu od šireg donjeg dišnog puta (27). Nadalje, organizacija je mekog tkiva promijenjena u OSA pacijenata što bi moglo potencirati rizik od kolapsa gornjeg dišnog puta (28).

OSA pacijenti tijekom budnosti vjerojatno kompenziraju anatomske ugrožene gornji dišni put zaštitnim refleksima koji povećavaju aktivnost dilatatora gornjeg dišnog puta održavajući tako njegovu prohodnost. Ustanovljeno je da genioglossus kao najveći i najistraživaniji dilatator gornjeg dišnog puta ima veću aktivnost u OSA pacijenata u odnosu na ostale ispitanike (29).

Centar za kontrolu disanja održava usku fiziološku dinamičku ravnotežu parcijalnog arterijskog tlaka plinova CO₂ i O₂ i pH vrijednost krvi. Promjene arterijskog pCO₂ i pH i mehanički poticaji poput tlaka i napetosti u mišićno-koštanim proprioceptorima mijenjaju aktivnost respiracijskih neurona u moždanome deblu s ciljem optimalne stimulacije cjelokupne respiracijske muskulature, od torakalne i abdominalne do muskulature gornjeg dišnog puta (30,31). Opstrukcija disanja nastupa u razdoblju niske aktivnosti centra za kontrolu disanja (27) koja nastaje tijekom spavanja zbog smanjenog prometa živčanih impulsa. Smanjen promet impulsa vodi slabijoj aktivaciji inspiracijske muskulature gornjeg

dišnog puta čak do 50% i povećanju praga za CO₂, važnog za stimulaciju udisaja. Sve navedene promjene vode povećanju otpora gornjeg dišnog puta protoku zraka te smanjenju plućnog volumena i ventilacije. Ključan trenutak u toj situaciji čini sposobnost prilagodbe centra za kontrolu disanja pojačanom otporu i smanjenoj CO₂ kemosenzitivnosti kako bi se uspostavilo stabilno disanje tijekom spavanja. Zdravi pojedinci mogu kompenzirati takvo stanje u nekoliko udisaja, dok je u OSA pacijenata postupak kompenzacije kompliciraniji s razvojem djelomične ili potpune opstrukcije dišnog puta (32).

Interakcija između ždrijelnog dijela dišnog puta i plućnog volumena predstavlja važan čimbenik u patogenezi OSA-e. Naime, mehanika gornjeg dišnog puta mijenja se s promjenama plućnog volumena tijekom ciklusa budnost/spavanje u zdravih pojedinaca (33). Ustanovljena je zavisna veza plućnog volumena i veličine poprečnog presjeka gornjeg dišnog puta tijekom budnosti koja je pritom naglašenija u OSA pacijenata u odnosu na kontrolnu skupinu (34). Smanjenjem plućnog volumena nastupa povećanje otpora gornjeg dišnog puta tijekom spavanja (35), a povećanjem ekspiracijskog rezervnog volumena smanjuje se kolapsibilnost gornjeg dišnog puta u zdravih kontrola i poboljšava se kvaliteta poremećenog disanja u OSA pacijenata (36).

1.3.1.1.3. Klinička slika OSA-e

Klasična klinička prezentacija OSA pacijenta uključuje simptome hrkanja, česta buđenja tijekom noći s osjećajem nedostatka zraka ili gušenja, prekomjernu dnevnu pospanost i zabrinutost partnera za prestanak disanja pacijenta, a mogući su simptomi i nemirno spavanje, znojenje, osjećaj suhih usta ujutro nakon buđenja, jutarnje glavobolje, nokturija, česte promjene raspoloženja, smanjen libido, impotencija i kognitivna disfunkcija (13,27). Upravo bračni partneri i ostali članovi obitelji imaju važnu ulogu u prepoznavanju simptoma OSA-e poput hrkanja i zamijećenih zastoja disanja tijekom spavanja, kojih sam pacijent najčešće nije svjestan. Ipak, potrebno je naglasiti da izostanak simptoma hrkanja ne isključuje nužno OSA-u. Međutim, prekomjerna dnevna pospanost u slaboj je međuovisnosti s OSA-om. Naime, vrlo su često u pacijenata prisutni dodatni mogući uzroci prekomjerne dnevne pospanosti poput depresije i primjene psihofarmaka koji mogu značajno utjecati na važnost simptoma pospanosti kao prediktivnog čimbenika za OSA-u (37). Prekomjerna pospanost najbolje se procjenjuje korištenjem Epworthove ljestvice pospanosti koja je prevedena i validirana na hrvatski jezik (38).

1.3.1.1.4. Metode dijagnoze OSA-e

Unatoč visokoj prevalenciji OSA-e, više od polovine dijagnosticiranih ima minimalne simptome (39). U probiru pacijenata s rizikom za OSA-u koriste se upitnici, primjerice Berlinski upitnik (40) te STOP upitnik (engl. *Snoring, Tiredness, Observed, Pressure*) s pomoću kojih se s velikom osjetljivošću i specifičnošću može prepoznati rizične pacijente (41).

Klinički znakovi koji mogu uputiti na rizik za OSA-u uključuju povećani opseg vrata (> 43 cm u muškaraca, > 40 cm u žena), indeks tjelesne mase (ITM) ≥ 30 kg/m², Mallampatijev zbroj 3-4, retrognatija, suženi peritonzilarni lukovi, makroglosija, tonzilarna hipertrofija, povećana uvula, visoko položeno/suženo tvrdo nepce, nazalne abnormalnosti poput polipa, devijacije nazalnog septuma i anomalije nosnih valvula (42).

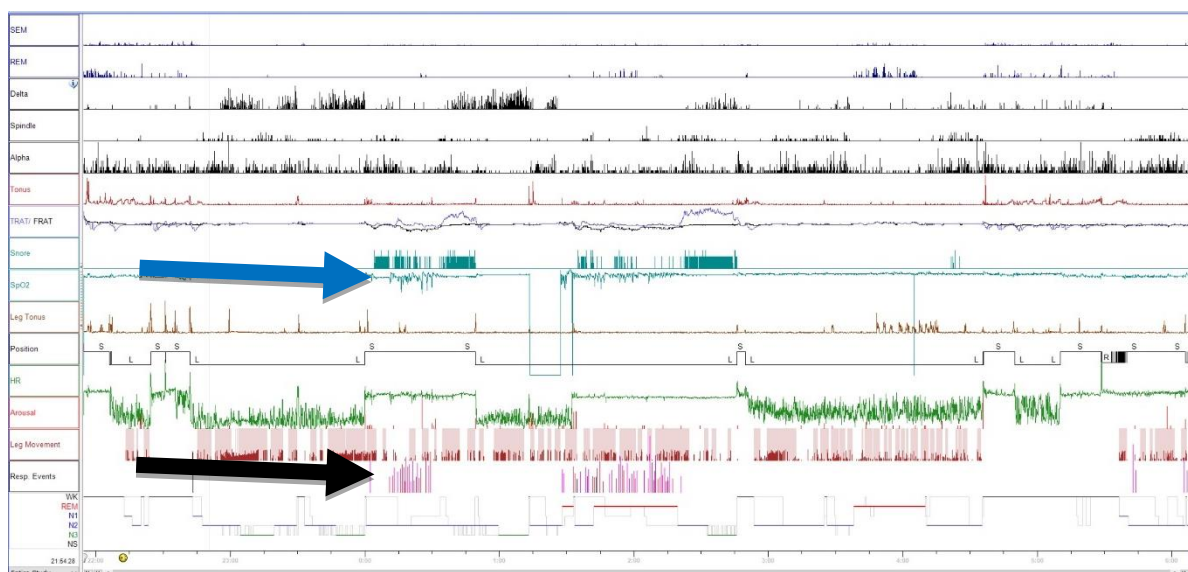
Cjelonoćna polisomnografija (PSG) predstavlja zlatni standard u dijagnostici poremećaja spavanja. Početak je takvog mjerenja postavio Alfred Loomis davne 1937. godine (43). PSG uključuje videozapis, EEG, EOG (elektrookulografija), EMG brade (elektromiografija), EKG (elektrokardiografija), protok zraka, respiracijske pokrete toraksa i abdomena i pulsnu oksimetriju za registraciju zasićenosti krvi kisikom (Slika 3) (44). Stadiji spavanja opisuju se na temelju podataka dobivenih EEG-om, EOG-om s elektrodama postavljenim uz vanjske očne kutove i submentalnim te pretibijalnim EMG-om. Submentalni EMG važan je u identifikaciji REM spavanja registriranjem mišićne hipotonije, dok pretibijalni EMG služi za dijagnozu poremećaja pokreta tijekom spavanja. Također, pulsna oksimetrija sastavni je dio cjelonoćne polisomnografije te predstavlja neinvazivnu i kontinuiranu procjenu zasićenosti arterijske krvi kisikom postavljanjem uređaja na kažiprst ili ušnu resicu (45). Nadalje, protok zraka važan je pokazatelj u dijagnozi poremećaja disanja tijekom spavanja koji se detektira primjenom registratora tlaka putem nazalnih kanila spojenih na pojačivač (46).

Registracija respiracijskih pomaka toraksa i abdomena neinvazivna je metoda koja je važna u podjeli apneja na opstruktivnu, centralnu i mješovitu. Naime, za *opstruktivnu apneju* karakterističan je kontinuirani živčani impuls i kontrakcija muskulature kao odgovor, dok u *centralnoj apneji* nastupa gubitak respiracijskih živčanih impulsa i izostanak kontrakcije. *Mješovita apneja* nastaje kao kombinacija početne centralne apneje s opstruktivskim elementima. Registracija respiracijskih pomaka uključuje dva pojasa sa senzorima koja se postavljaju oko toraksa i abdomena i reagiraju na njihove inspiracijske

pomake. Uz navedene parametre, koriste se još neki uređaji poput *mikrofona* postavljenog na vrat za detekciju hrkanja (46).

Alternativu zlatnome standardu predstavlja poligrafija ili prijenosni nadzor, koja obuhvaća nadzor zasićenosti krvi kisikom, protok zraka, pokrete disanja, rad srca i položaj tijela, ali ne uključuje EEG i provodi se u kućnim uvjetima. Pogodna je za dijagnozu OSA-e bez značajnih komorbiditeta, ali ne i za ostale poremećaje spavanja. U slučaju nejasnih rezultata ispitivanja, potrebno je učiniti cjelonoćnu polisomnografiju (47).

Iz nalaza cjelonoćne polisomnografije procjenjuje se zbroj svih pojedinačnih epizoda potpunih zastoja disanja (apneja) i djelomičnih smetnji disanja (hipopneja) u jednom satu spavanja uz dodatni uvjet da svaka pojedina epizoda traje najmanje 10 sekunda te je praćena desaturacijom od 3% i više. Takvim načinom određuje se vrijednost AHI (engl. *Apnea-Hypopnea Index*), temeljem kojeg se OSA dijeli na tri stupnja: blaga s $AHI \geq 5$ i < 15 , umjerena s $AHI \geq 15$ i < 30 i teška s $AHI \geq 30$ (42).



Slika 3. Prikaz cjelonoćne polisomnografije. S lijeve strane vidljivi su mjereni parametri PSG. Zastoji disanja (crna strelica) praćeni su desaturacijom (plava strelica). Izvor: Centar za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split.

1.3.1.1.5. Liječenje OSA-e

Liječenje OSA-e dugotrajno je i zahtijeva multidisciplinarni pristup. Postoji više opcija liječenja OSA-e poput mehaničke, ponašajne, kirurške i farmakološke opcije.

Prema trenutno važećim smjernicama u Republici Hrvatskoj, teška OSA liječi se primjenom uređaja za potpomognuto disanje primjenom kontinuiranog pozitivnog tlaka (engl. *Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP) u gornjem dišnom putu. Drugi oblici liječenja mogu se ponuditi ovisno o stupnju OSA-e i anatomiji pacijentova dišnog puta, rizičnim čimbenicima i željama i mogućnostima pacijenta (42). Pozitivni tlak može se provesti na više načina: kontinuirani (CPAP), u dvije razine i autotitrirajući (42). Put primjene pozitivnog tlaka tijekom spavanja može biti nazalni, oralni ili oronazalni (48).

CPAP ujedno utječe na poboljšanje dnevne pospanosti i kvalitete života te u pacijenata s popratnim bolestima kao što je arterijska hipertenzija i šećerna bolest tipa 2 značajno doprinosi postizanju bolje kontrole bolesti uz uobičajene postupke liječenja bilo hipertenzije bilo šećerne bolesti tipa 2 (49).

Personalizirani oblici intraoralnih udloga mogu poboljšati prohodnost gornjeg dišnog puta povećavajući njegov poprječni presjek i/ili smanjujući kolapsibilnost u pacijenata s blagom i umjerenom OSA-om kao i u pacijenata s teškom OSA-om koji ne prihvaćaju liječenje CPAP uređajem (50,51).

Ponašajna strategija liječenja uključuje gubitak tjelesne mase, idealno na $ITM \leq 25$ kg/m², povećanje tjelesne aktivnosti, promjene položaja ležanja tijekom spavanja, izbjegavanje alkohola i sedativa prije odlaska u krevet. Uspješna promjena prehrane koja rezultira gubitkom tjelesne mase može smanjiti AHI vrijednosti u pretilih pacijenata s OSA-om (52).

Kirurški je princip liječenja OSA-e do otkrića CPAP uređaja bio primarni oblik liječenja. Kirurško liječenje uključuje paletu rekonstruktivnih zahvata ili premošćivanja gornjeg dišnog puta u pacijenata s dijagnosticiranom teškom OSA-om, a u kojih CPAP uređaj bez kirurške intervencije ne može svladati otpor u gornjem dišnom putu. Većina ostalih kirurških procedura koje se koriste u liječenju OSA-e može poboljšati kliničke ishode poput smanjenja mortaliteta, kardiovaskularnog rizika i kliničkih simptoma te poboljšanja kvalitete života (52).

Zaključno, svi pacijenti s OSA-om trebali bi imati aktivan, kvalitetan i učinkovit dugoročan pristup liječenju. Potrebna je redovita kontrola uspješnosti, redovitosti primjene i

moćućih nuspojawa provoćenja dugoroćnih oblika lijećenja CPAP-om, intraoralnim udlagama i pozicijskom terapijom (izbjegavanje spavanja u položaju na lećima) te razvoja mogućih komorbiditeta povezanih s OSA-om (42).

1.3.1.1.6. OSA i komorbiditeti

Vaćni su patofizioloćki mehanizmi koji vode razvoju komorbiditeta povezanih s OSA-om ponavljajuće epizode arterijske hipoksemije, aktivacija simpatikusa odgovornog za katekolaminsko otpuštanje i posljedićnu aktivaciju “bori se ili bjeći” (engl. *fight or flight*) odgovora i endotelna disfunkcija (53).

Arterijska hipoksemija remeti fizioloćke procese povećavajući oksidacijski stres koji vodi razvoju slobodnih radikala kisika. Te reaktivne molekule imaju tećnju stabilizacije stvaranjem kovalentnih veza, ali pritom nepovratno oštećuju bioloćke makromolekule poput lipida, aminokiselina i proteina te nukleinskih kiselina vodeći razvoju kronićnih stanja poput kardiovaskularnih bolesti (54).

Opstrukijske apneje s posljedićnom hipoksijom i hiperkapnijom praćene su akutnim povećanjem simpatićke aktivnosti vodeći pritom arterijskoj vazokonstrikciji i povećanju arterijskog tlaka. Takoćer, sa svakim povremenim noćnim bućenjem nastupa povećanje srćane frekvencije koja dodatno povećava arterijski tlak. Postupno popušta i funkcija baroreceptora koji povišu bazalni simpatićki tonus tijekom budnosti povećavajući pritom arterijski tlak, a sve to pritom vodi u zaćarani krug (54).

OSA je povezana i s lokalnom i sistemskom kronićnom upalom organizma. Kronićna upala vodi razvoju ateroskleroze i poremećaju koagulacijske kaskade povećanjem koncentracije fibrinogena te aktivacije trombocita, što je sve dokazano u OSA pacijenata (54). OSA doprinosi i vaskularnoj endotelnoj disfunkciji zbog poremećenog otpuštanja vazodilatatora dućikova oksida što je uzrokovano upravo oksidacijskim stresom i kronićnom upalom.

Opisani mehanizmi doprinose razvoju inzulinske rezistencije, dislipidemije i hipertenzije, formirajući metabolićki sindrom. Sve navedeno pritom doprinosi razvoju kardiovaskularne bolesti. Iako mnogi OSA pacijenti pate od metabolićkog sindroma, nije definirano je li sindrom posljedica pretilosti ili je neovisan ćimbenik (54).

1.3.1.1.6.1. Kardiovaskularni komorbiditeti i OSA

Kardiovaskularne komplikacije OSA-e čine arterijska hipertenzija, atrijska fibrilacija, cerebrovaskularni inzult (CVI), ishemijska srčana bolest i zatajenje srca (53).

OSA je čimbenik rizika za razvoj arterijske hipertenzije s najjačom uzročno-posljedičnom osnovom od svih kardiovaskularnih komplikacija. Od OSA-e pati 20-40 % pacijenata s arterijskom hipertenzijom (55), te do 71 % pacijenata s rezistentnom arterijskom hipertenzijom što čini OSA-u drugim najčešćim uzrokom rezistentne arterijske hipertenzije. Glavni je patofiziološki mehanizam razvoja hipertenzije u OSA pacijenata kronična aktivacija simpatikusa kao posljedica ponavljajuće hipoksije tijekom epizoda apneje vodeći pritom razvoju vaskularne rezistencije, povećanju srčane frekvencije i arterijskog tlaka (53). Metaanaliza randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa pokazala je da CPAP terapija poboljšava arterijski tlak smanjenjem za prosječno 2 mmHg što bi moglo smanjiti rizik za buduće kardiovaskularne događaje (56).

Iako povezanost OSA-e i atrijske fibrilacije nije jaka kao u slučaju arterijske hipertenzije, ipak ima važnu ulogu jer 30-50 % pacijenata s fibrilacijom atrijske ima OSA-u. Nadalje, u istraživanju Rossija i suradnika, prevalencija fibrilacije atrijske bila je viša u OSA pacijenata, sa stopom 3-5 %, u odnosu na ispitanike bez OSA-e i opću populaciju u kojoj je prevalencija bila 0,4-1 % (57). Nekoliko je patofizioloških mehanizama u pozadini, uključujući promjene intratorakalnog tlaka, nestabilnost tonusa autonomnog živčanog sustava, atrijsko remodeliranje i upalu (53). Također, utvrđeno je značajno smanjenje paroksizmalne fibrilacije atrijske u slučaju provođenja terapije CPAP-om u OSA pacijenata (58).

Rizik od cerebrovaskularnog inzulta povećava se 2 do 3 puta kod poremećaja disanja tijekom spavanja (59). Značajna je prevalencija OSA-e u bolesnika koji su preboljeli CVI, u širokom rasponu, ovisno o istraživanju, od 50 % do 70 % (54). Patofiziološki mehanizmi nisu čvrsto definirani, ali smatra se da je kombinacija hipertenzije, aritmija, desaturacije i endotelne disfunkcije značajna za razvoj cerebrovaskularnog inzulta u OSA pacijenata te se podržava povezanost stupnja OSA mjerene s pomoću AHI vrijednosti i rizika za ponovni CVI kao i za povećani mortalitet (59).

OSA je 2 puta učestalija u bolesnika s ishemijskom srčanom bolešću nego u općoj populaciji. U populaciji bolesnika s akutnom ishemijskom srčanom bolešću, njih 70 % ima nedijagnosticiranu OSA-u (54). OSA bi mogla biti čimbenik rizika za ishemijske događaje

koji se očituju između ponoći i 6 sati ujutro. Naime, utvrđeno je da poremećaji disanja tijekom spavanja mogu biti čimbenik rizika za povećanje opsega infarkta i smanjenje opsega spašenog ishemičnog dijela poslije akutnog infarkta miokarda upravo zbog ponavljajućih desaturacija i povećanog tlačnog opterećenja srca (60). Provedeno je longitudinalno kohortno istraživanje na velikoj populaciji *Wisconsin Sleep Cohort* u periodu od 24 godine koje je utvrdilo da su sudionici koji su patili od neliječenih poremećaja disanja tijekom spavanja s $AHI > 30$ imali 2,6 puta veći rizik za razvoj ishemijske srčane bolesti ili zatajenja srca u usporedbi sa sudionicima koji nisu imali poremećaj disanja tijekom spavanja (61).

Prevalencija OSA-e u bolesnika s dijagnosticiranim zatajenjem srca iznosi 11-37 %. Također, zabilježena je visoka prevalencija CSA-e u bolesnika sa zatajenjem srca koja iznosi 21-37 %, što je iznenađujuć podatak s obzirom na rijetkost CSA u općoj populaciji. Još jedna velika kohortna studija, *Sleep Heart Health Study*, ustanovila je 2,38 puta povećan relativni rizik razvoja zatajenja srca u OSA pacijenata. Također, ustanovljeno je da su muškarci s teškom OSA-om imali 58 % veću šansu razvoja zatajenja srca u odnosu na zdrave muškarce. Patofiziološki mehanizam razvoja zatajenja srca u OSA bolesnika uključuje hiperaktivnost simpatikusa, povećanje koncentracije slobodnih radikala kisika te aritmije koje potiču disinkroniju ventrikula i tahikardijom potaknutu kardiomiopatiju (62). Negativni intratorakalni tlak koji nastaje tijekom apneje važan je jer povećava tlačno opterećenje lijevog ventrikula koje smanjuje srčanu kontraktilnost i time udarni volumen (53). Postoji pozitivna povezanost između neliječene OSA-e u muškaraca i povećanog sveukupnog rizika za smrtnost te povećanog rizika za fatalne i nefatalne kardiovaskularne događaje (63).

1.3.1.1.6.2. Metabolički sindrom i OSA

Metabolički sindrom skup je četiriju patofizioloških stanja: abdominalnog (visceralnog) tipa pretilosti, hiperglikemije (inzulinske rezistencije), arterijske hipertenzije i dislipidemije. Abdominalna pretilost i inzulinska rezistencija pritom čine glavne patofiziološke čimbenike razvoja metaboličkog sindroma (64).

Abdominalna pretilost, prema IDF-u (eng. *International Diabetes Federation*), definira se kao opseg struka ≥ 94 cm za muškarce i ≥ 80 cm za žene, a kojem su pridružena bilo koja 2 od sljedeća 4 čimbenika:

1. hipertrigliceridemija $\geq 1,7$ mmol/l,
2. smanjen HDL kolesterol $< 1,03$ mmol/l za muškarce i $< 1,29$ mmol/l za žene ili se bolesnik liječi od dislipidemije,
3. povišen krvni tlak, sistolički ≥ 130 ili dijastolički ≥ 85 mmHg, ili se bolesnik liječi od hipertenzije,
4. povišena glikemija natašte $\geq 5,6$ mmol/l ili prethodno otkrivena šećerna bolest tipa 2 (64).

Inzulinska rezistencija predstavlja smanjenu osjetljivost stanica na inzulin, vodeći do smanjenog učinka inzulina i posljedične kompenzacijske hiperinzulinemije. Klinički su znakovi inzulinske rezistencije abdominalna pretilost, akantoza, akne, prekomjerna dlakavost i masna jetra (64). Ustanovljeno je da je OSA povezana s razvojem inzulinske rezistencije i s desaturacijom koja korelira s razvojem inzulinske rezistencije (65). Također, OSA je povezana i s promjenama koncentracije glukoze u krvi i s rizikom za razvoj šećerne bolesti tipa 2 (66). Prevalencija šećerne bolesti tipa 2 u populaciji OSA pacijenata iznosi 15-30 % i povećava se sa stupnjem OSA-e. Dvosmjernost odnosa navedenih bolesti potvrđuju podatci i o visokoj prevalenciji OSA-e u populaciji bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koja iznosi više od 86 %, od kojih polovina pati od umjerene OSA-e (67).

Kombinacija metaboličkog sindroma i OSA-e poznata je pod nazivom „sindrom Z“. Zbog preklapanja čimbenika rizika za metabolički sindrom i OSA-u, stvara se svojevrsni začarani krug između te dvije bolesti (64). Metabolički je sindrom 9 puta učestaliji u OSA pacijenata, dok se umjerena do teška OSA dijagnosticira i do 60 % pacijenata s metaboličkim sindromom (53).

Zaključno, OSA je ozbiljno stanje koje može ugroziti funkcije vitalnih organa sa životno ugrožavajućim posljedicama. Opisani komorbiditeti povezani s OSA-om ujedno predstavljaju vodeće bolesti 21. stoljeća, što neizravno upućuje da bi veliki udio populacije koja boluje od potonjih bolesti kao primarnih stanja mogao imati u podlozi OSA-u kao neprepoznatu i nedijagnosticiranu bolest. Dostupni podatci o vodećim bolestima u Republici Hrvatskoj (RH), odnoseći se pritom ponajviše na kardiovaskularne i metaboličke bolesti, pokazuju ozbiljnost zdravstvenog stanja populacije RH. Naime, prema podacima u Biltenu Hrvatskog Zavoda za javno zdravstvo o kardiovaskularnim bolestima u RH (2011.), u svim županijama vodeći uzrok smrti čine kardiovaskularne bolesti, pri čemu su uglavnom stope mortaliteta od kardiovaskularnih bolesti više u kontinentalnom, a niže u priobalnom dijelu Hrvatske (68).

Što se tiče šećerne bolesti, ona je jedan od vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj (2010. godine, 8. vodeći uzrok, s mortalitetom 2,73 %). Prema procjenama IDF-a, šećerna bolest kao uzrok smrti višestruko je podcijenjena te se i do 4 puta više smrti može pripisati šećernoj bolesti. Čak 11,5 % ukupnog proračuna Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) izdvaja se za trošak liječenja šećerne bolesti i njenih komplikacija što iznosi sveukupno 2,5 milijardi kuna godišnje. Navedeni epidemiološki podaci svjedoče koliko je važno spriječiti komplikacije šećerne bolesti podižući svijest na javnozdravstvenoj razini (69). Također, obzirom na dokazanu uzročno-posljedičnu povezanost OSA-e i šećerne bolesti imperativ je svakog bolesnika sa sumnjom na šećernu bolest i/ili intoleranciju glukoze uputiti u Centar i/ili laboratorij za poremećaje spavanja kako bi se u slučaju potvrde dijagnoze šećerne bolesti i opstruktivske apneje tijekom spavanja, pravovremenom dijagnozom i liječenjem OSA umanjile negativne posljedice i komplikacije šećerne bolesti. Važno je naglasiti kako se u Hrvatskoj nalazi 57,4 % osoba starijih od 18 godina s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom, od čega prekomjernu tjelesnu masu ima 38,7 % stanovnika Hrvatske, dok debljinu ima njih 18,7 %. Stratifikacijom prema spolu utvrđeno je da prekomjernu tjelesnu masu i debljinu ima više muškaraca nego žena, njih 67,6 % naspram 48,2 % žena. Prema rezultatima posljednjeg istraživanja iz 2015. godine, muškarci su statistički značajno deblji od žena, njih 20,8 % ima debljinu naspram 16,8 % žena (70).

Nedostatak je navedenih demografskih podataka za RH da ne uključuju bolesnike koji uz primarno dijagnosticirane kardiovaskularne i metaboličke bolesti imaju i pridruženu OSA-u ili bolesnike s primarno dijagnosticiranom OSA-om koji s vremenom, zbog neuspješne terapije ili odbijanja liječenja, razvijaju potonje komorbiditete. Upravo zato potrebno je staviti naglasak na određivanje broja bolesnika koji u podlozi vodećih bolesti u populaciji RH imaju i neprepoznatu OSA-u kako bi se pravodobnim početkom liječenja OSA-e smanjila daljnja pogoršanja vodećih bolesti i tako smanjio veliki trošak liječenja što proizlazi iz proračuna HZZO-a za navedene bolesti.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj je ovog istraživanja utvrditi pojavnost komorbiditeta povezanih s OSA-om u pacijenata s poremećajima disanja tijekom spavanja, te istražiti povezanost čimbenika rizika i komorbiditeta povezanih s OSA-om pomoću STOP upitnika.

HIPOTEZE

Pojavnost kardiovaskularnih i metaboličkih komorbiditeta povezanih s OSA-om bit će veća u muškaraca, starije životne dobi i većeg indeksa tjelesne mase.

Pojavnost kardiovaskularnih i metaboličkih komorbiditeta bit će veća u ispitanika s rizikom za OSA-u u odnosu na ispitanike koji nemaju rizik za OSA prema rezultatima STOP upitnika.

Učestalost arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 povećavat će se sukladno povećanju stupnja OSA-e mjerenog pomoću AHI vrijednosti nakon cjelonoćne polisomnografije i/ili poligrafije.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici i opis istraživanja

Istraživanje je prema svome ustroju kliničko presječno populacijsko istraživanje u koje su uključeni pacijenti koji su obrađeni u Centru za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split od 2009. godine do 2018. godine. Od 3178 pacijenata obrađenih u razdoblju od 10.9.2009. do 10.7.2018. godine, nakon isključivanja pacijenata s nedostatnim podatcima i mlađih od 18 godina, u istraživanje je uključeno 2950 pacijenata.

3.2. Anketni upitnici

Svi pacijenti Centra za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta u Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split prije provođenja dijagnostičke obrade, poligrafije ili cjelonoćne polisomnografije, ispunjavali su nekoliko upitnika koji se koriste kao validirani probirni testovi u procjeni rizika za OSA-u i razinu dnevne pospanosti, od kojih su u sklopu obrade rezultata korišteni STOP upitnik i Epworthova ljestvica pospanosti (ESS).

3.2.1. STOP upitnik

STOP upitnik sastavljen je od više dijelova: opći dio kojim su obuhvaćeni osnovni podatci o ispitaniku (dob, spol, tjelesna masa i visina, konfekcijska veličina, opseg vrata), dio koji se odnosi na podatke o položenom vozačkom ispitu, kategoriji vozačke dozvole i sudjelovanju u prometnoj nesreći (ako da, koliko puta) i specifični dio s pitanjima (S1-S4) kojima se procjenjuje rizik za OSA-u. Prvo pitanje (S1, engl. *Snoring*) odnosi se na hrkanje: hrče li ispitanik dovoljno glasno da ga se može čuti iza zatvorenih vrata; drugo pitanje (S2, engl. *Tiredness*) odnosi se na umor: osjeća li se ispitanik često umorno, zamara li se i je li pospan tijekom dana; treće pitanje (S3, engl. *Observed apnea*) ispituje je li netko zamijetio da je ispitanik prestao disati tijekom spavanja; četvrto pitanje (S4, engl. *Pressure*) ispituje liječi li se ispitanik od povišenog arterijskog krvnog tlaka (38,41).

Ispitanici su na sva postavljena pitanja mogli odgovoriti s DA ili NE. Ukoliko je ispitanik imao dva ili više potvrdnih odgovora, smatralo se da ima povećan rizik za OSA-u.

Posljednja četiri pitanja iz upitnika odnose se na popratne bolesti koje su često udružene s OSA-om, a to su: šećerna bolest, depresija, astma i gastroezofagealna bolest.

3.2.2. Epworthova ljestvica pospanosti

Subjektivna procjena pospanosti tijekom obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti provodi se Epworthovom ljestvicom pospanosti koja je validirana i na hrvatskome jeziku (38, 71). Ljestvica uključuje osam uobičajenih životnih situacija (dok ispitanik sjedi i čita, gleda TV, sjedi na sastanku na kojemu aktivno ne sudjeluje, vozi se u automobilu kao putnik sat vremena neprekidne vožnje, leži i odmara se u dnevnom boravku, sjedi i razgovara s nekim, sjedi nakon obroka bez da je popio alkoholno piće, nalazi se u automobilu i čeka u gužvi nekoliko min). Ponuđeni su odgovori na ljestvici od 0 do 3 koji označavaju sljedeće vrijednosti:

- 0 – nema nikakvu potrebu za spavanjem
- 1 – osjeća laganu potrebu za spavanjem
- 2 – osjeća veću potrebu za spavanjem
- 3 – osjeća neodoljivu potrebu za spavanjem.

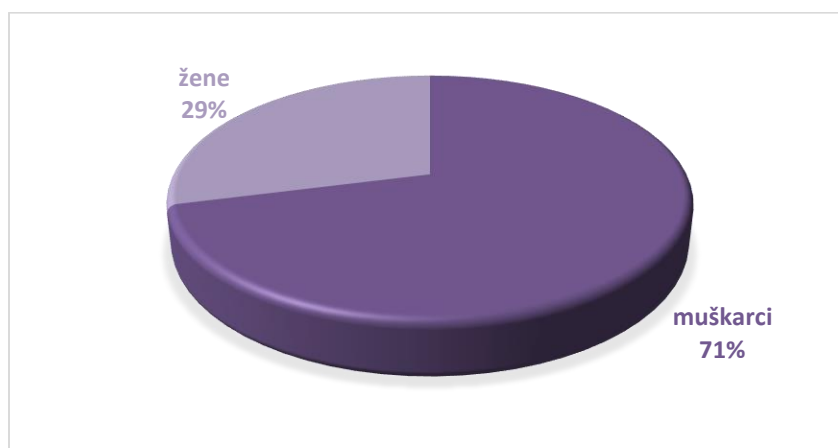
Pojedinačni se odgovori zbrajaju, a ukupan zbroj bodova može biti od 0 do 24, pri čemu zbroj 0-6 predstavlja normalne vrijednosti, zbroj 7-8 predstavlja umjerenu razinu dnevne pospanosti, a zbroj 9-24 predstavlja prekomjernu dnevnu pospanost.

3.3. Statistički postupci

Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc (MedCalc Software, Inc. Ostend, Belgija). Kvantitativne su varijable prikazane kao srednje vrijednosti i standardne devijacije i kao medijani i pripadajući rasponi, a kvalitativne varijable kao cijeli brojevi i postotak. Za usporedbu i procjenu značajnosti kvantitativnih varijabli korišten je t-test za nezavisne uzorke. Hi-kvadrat test korišten je usporedbu kategorijskih varijabli. Mann Whitney U test upotrijebljen je za određivanje povezanosti simptoma OSA-e i medijana AHI vrijednosti. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0,05$.

4. REZULTATI

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 2950 ispitanika, od čega 2060 (71%) muškaraca i 890 (29%) žena, medijana životne dobi 55 godina (18-98) (Slika 4). Demografske značajke ispitanika prikazane su u Tablici 1, a učestalost popratnih bolesti OSA-e ukupno i prema spolu u Tablici 2.



Slika 4. Prikaz udjela ispitanika prema spolu u istraživanju.

Tablica 1. Usporedba antropometrijskih značajki ispitanika s obzirom na spol.

| Obilježje | Ukupno N = 2950 | Muškarci N = 2060 | Žene N = 890 | P** |
|--------------------------|--------------------|----------------------|-----------------|---------|
| Dob (godine)* | 55 (18-98) | 55 (18-98) | 56,5 (20-85) | 0,003 |
| Tjelesna visina (m) | 1,77 ± 0,10 | 1,82 ± 0,07 | 1,67 ± 0,06 | < 0,001 |
| Tjelesna masa (kg) | 94,24 ± 20,88 | 99,69 ± 19,07 | 81,68 ± 19,41 | < 0,001 |
| ITM (kg/m ²) | 29,86 ± 5,85 | 30,16 ± 5,39 | 29,17 ± 6,74 | < 0,001 |
| Opseg vrata (cm) | 41,70 ± 4,88 | 43,54 ± 4,06 | 37,47 ± 3,87 | < 0,001 |
| ESS zbroj | 7,32 ± 4,73 | 7,32 ± 4,63 | 7,34 ± 4,95 | 0,932 |

ITM (indeks tjelesne mase), ESS (Epworthova ljestvica pospanosti)

*Dob je prikazana kao medijan (najmanja-najveća vrijednost), dok su ostale varijable prikazane kao srednja vrijednost ± standardna devijacija

** t-test za nezavisne uzorke

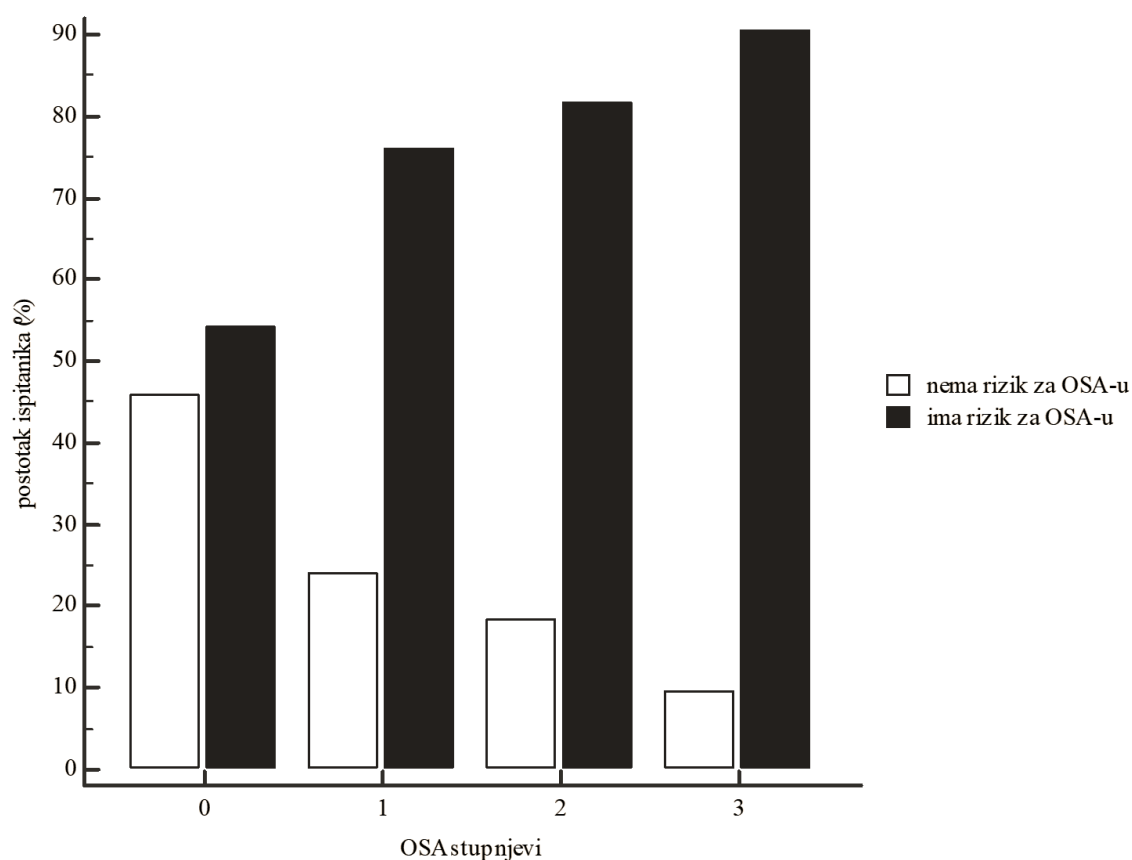
Tablica 2. Učestalost popratnih bolesti u muškaraca i žena.

| Obilježje | Ukupno | Muškarci N = 2060 | Žene N = 890 | P** |
|-------------------------|---------------|------------------------------|-------------------------|------------|
| Arterijska hipertenzija | 1295 | 881 (68%) | 414 (32%) | < 0,001 |
| GERB* | 813 | 520 (64%) | 293 (36%) | < 0,001 |
| Šećerna bolest tipa 2 | 421 | 300 (71,3%) | 121 (29,7%) | < 0,001 |
| Depresija | 333 | 206 (61,9%) | 127 (38,1) | < 0,001 |
| Astma | 178 | 115 (64,6%) | 63 (35,4%) | < 0,001 |

*Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

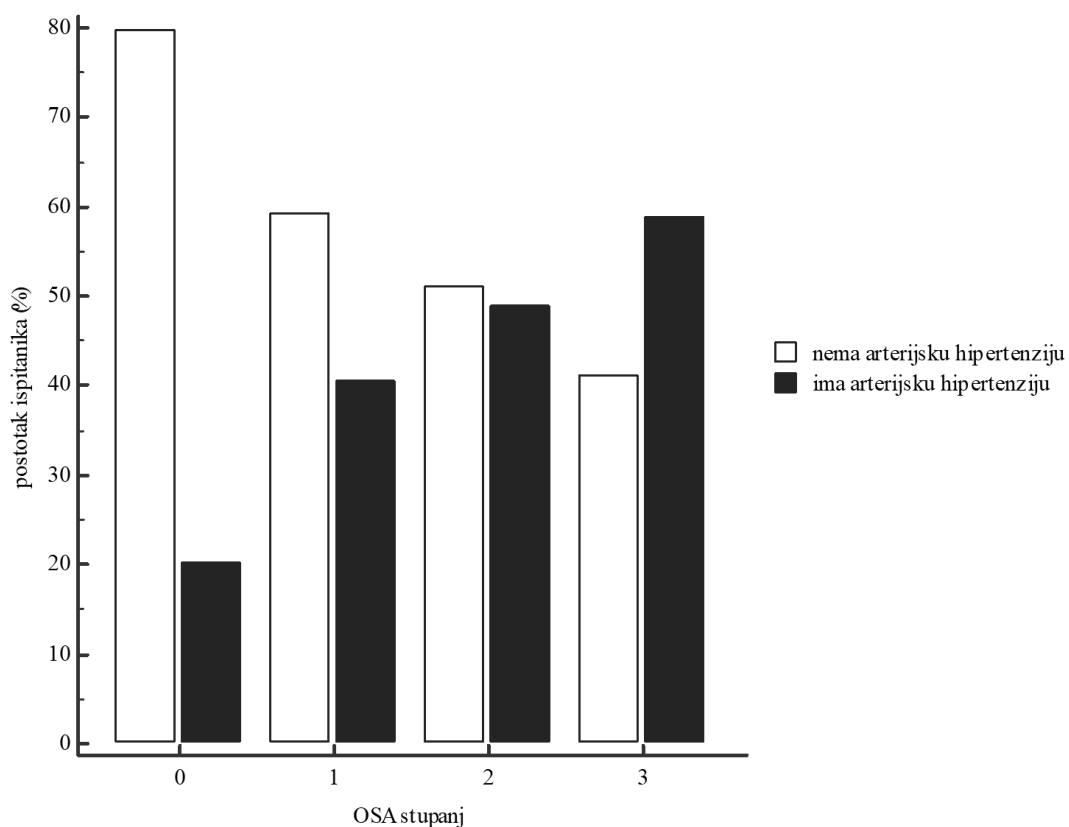
** χ^2 test

Od ukupno 2950 ispitanika kojima je načinjena dijagnostička pretraga cjelonoćne polisomnografije ili poligrafije, u 15,5 % (N = 457) ispitanika nije potvrđena, dok je u 84,5 % (N = 2493) ispitanika potvrđena dijagnoza OSA-e. Tešku je OSA-u imalo 37,5 % (N = 1106) ispitanika, umjerenu OSA-u 18,6 % (N = 549) ispitanika, blagu OSA-u 28,4 % (N = 838) ispitanika. Svi su ispitanici prije dijagnostičkog postupka ispunili STOP upitnik kojim se procjenjuje rizik za OSA-u. Rezultati istraživanja pokazuju da se udio ispitanika s rizikom za OSA-u povećava s povećanjem stupnja OSA-e mjerene s pomoću AHI vrijednosti, dok obrnuto vrijedi za ispitanike koji nemaju rizik za OSA prema rezultatima STOP upitnika (Slika 5).



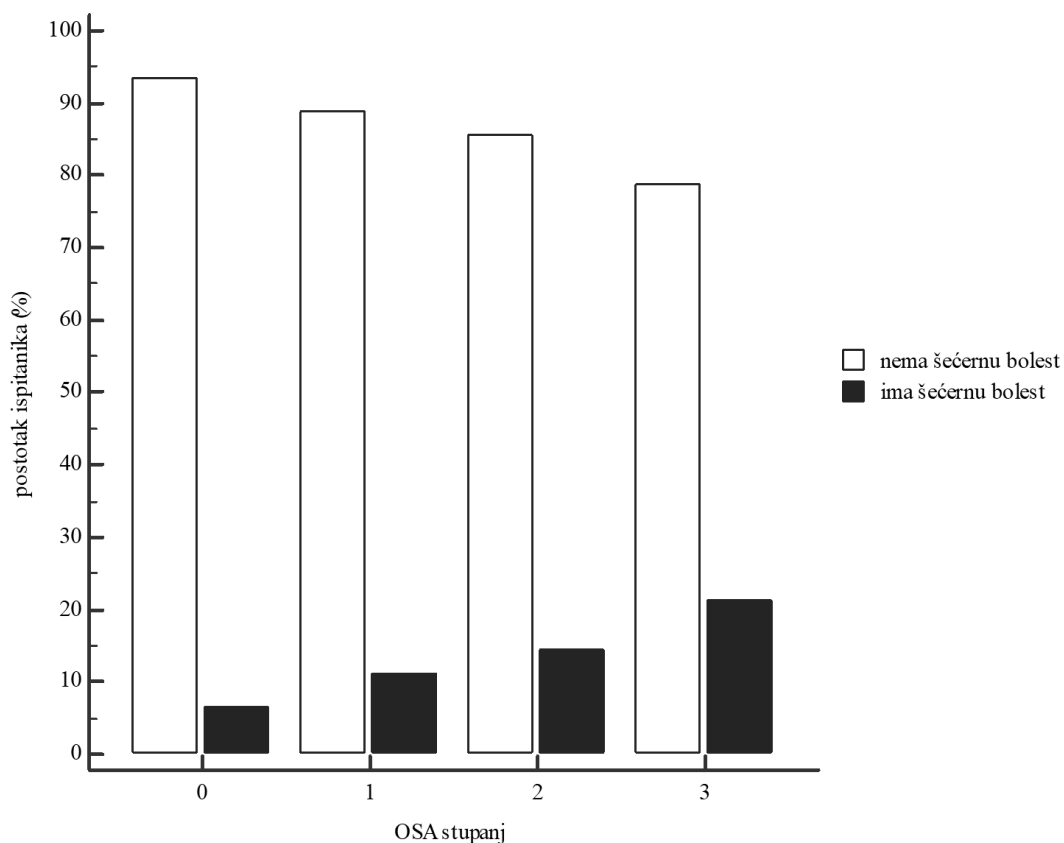
Slika 5. Udio ispitanika s rizikom za OSA-u prema STOP upitniku i stupnja OSA-e (0-3). Vrijednost 0 označava osobu koja nema OSA-u ($AHI < 5$), vrijednost 1 označava blagu OSA-u ($AHI \geq 5$ i < 15), vrijednost 2 označava umjerenu OSA-u ($AHI \geq 15$ i < 30), vrijednost 3 označava tešku OSA-u ($AHI \geq 30$).

U populaciji pacijenata koji nemaju OSA-u, 20 % ispitanika ima arterijsku hipertenziju. Udio pacijenata koji imaju arterijsku hipertenziju povećava se s povećanjem stupnja OSA-e mjerene pomoću AHI vrijednosti te najveći postotak pacijenata s teškom OSA-om (58,9 %) ima arterijsku hipertenziju (Slika 6).



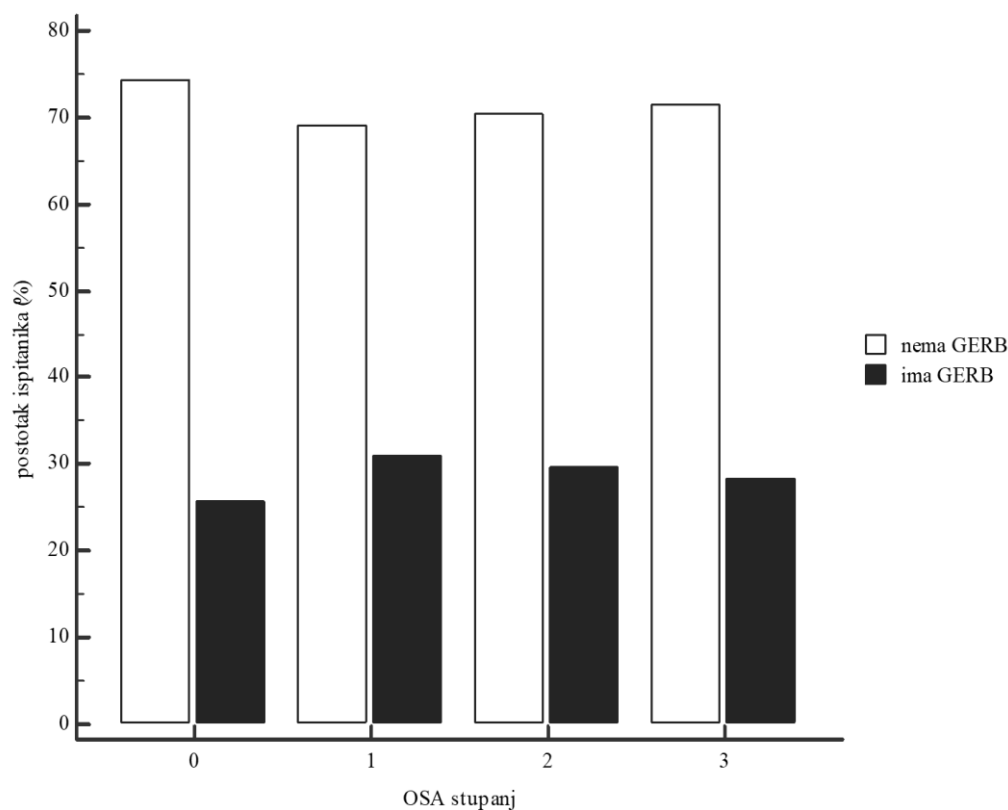
Slika 6. Udio ispitanika s obzirom na arterijsku hipertenziju prema stupnju OSA-e (0-3). Vrijednost 0 označava osobu koja nema OSA-u, vrijednost 1 označava blagu OSA-u ($AHI \geq 5$ i < 15), vrijednost 2 označava umjerenu OSA-u ($AHI \geq 15$ i < 30), vrijednost 3 označava tešku OSA-u ($AHI \geq 30$); ($\chi^2 = 199,245$, $P = < 0,001$).

U populaciji pacijenata koji nemaju OSA-u, 6,6 % ispitanika ima šećernu bolest tipa 2. Udio pacijenata koji imaju šećernu bolest tipa 2 povećava se s povećanjem stupnja OSA-e mjerene pomoću AHI vrijednosti te najveći postotak pacijenata s teškom OSA-om (21,2 %) ima šećernu bolest tipa 2 (Slika 7).



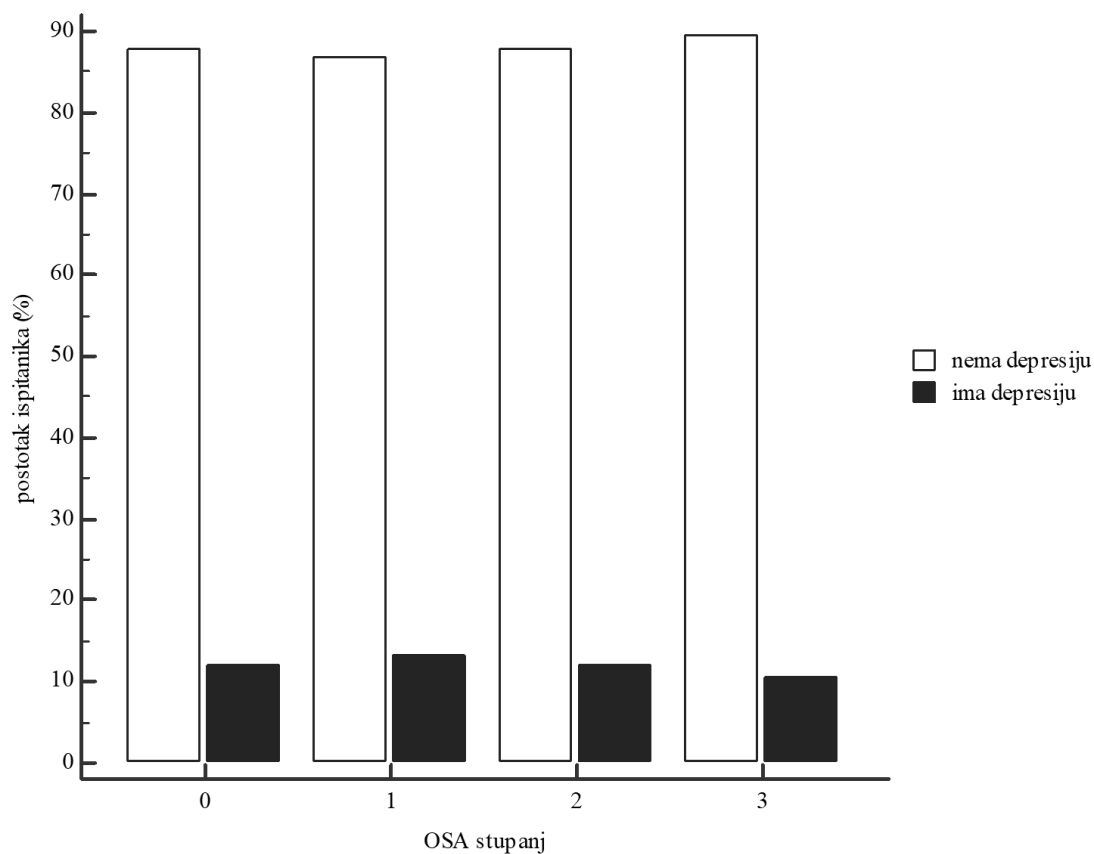
Slika 7. Udio ispitanika s obzirom na šećernu bolest tipa 2 prema prema stupnju OSA-e (0-3). Vrijednost 0 označava osobu koja nema OSA-u, vrijednost 1 označava blagu OSA-u ($AHI \geq 5$ i < 15), vrijednost 2 označava umjerenu OSA-u ($AHI \geq 15$ i < 30), vrijednost 3 označava tešku OSA-u ($AHI \geq 30$); ($\chi^2 = 66,510$, $P = < 0,001$).

U populaciji pacijenata koji nemaju OSA-u, 25,7 % ispitanika ima GERB. Udio pacijenata koji imaju GERB ne mijenja se značajno s povećanjem stupnja OSA-e mjerene pomoću AHI vrijednosti te najveći postotak pacijenata s blagom apnejom ima GERB (31 %) (Slika 8).



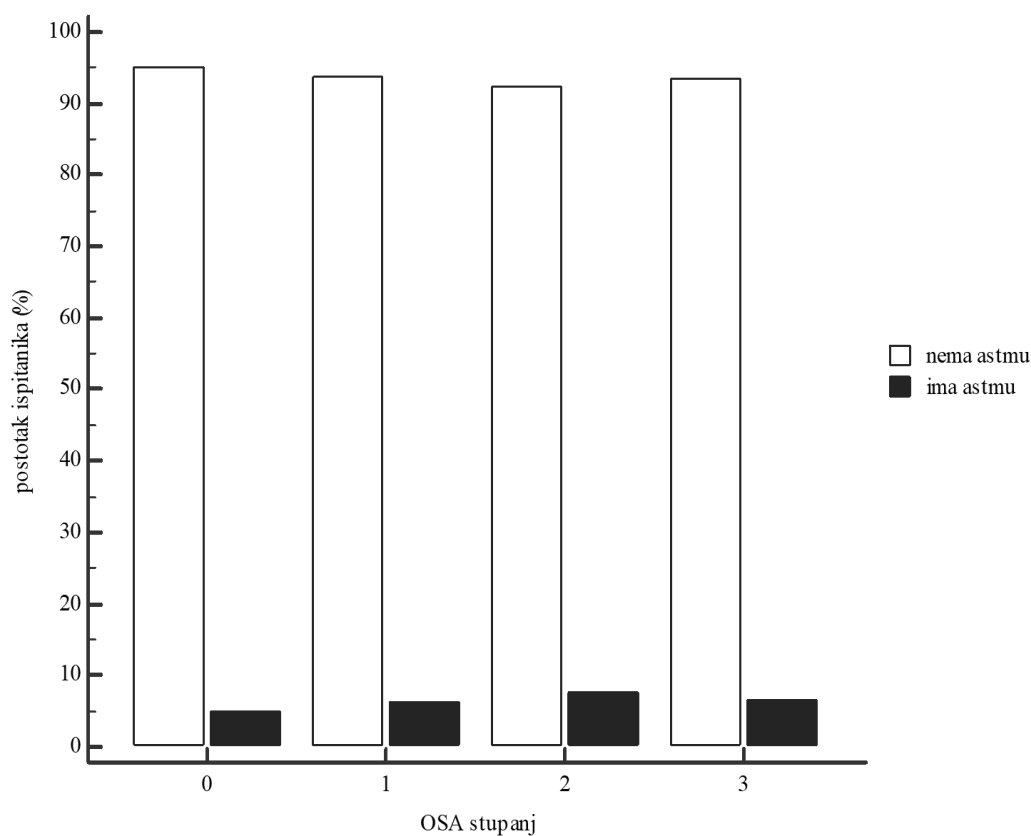
Slika 8. Udio ispitanika s obzirom na GERB prema stupnju OSA-e (0-3). Vrijednost 0 označava osobu koja nema OSA-u, vrijednost 1 označava blagu OSA-u ($AHI \geq 5$ i < 15), vrijednost 2 označava umjerenu OSA-u ($AHI \geq 15$ i < 30), vrijednost 3 označava tešku OSA-u ($AHI \geq 30$); ($\chi^2 = 4,107$, $P = 0,250$).

U populaciji pacijenata koji nemaju OSA-u, 12,1 % ispitanika ima depresiju. Udio pacijenata koji imaju depresiju ne mijenja se značajno s povećanjem stupnja OSA-e mjerene pomoću AHI vrijednosti te najveći postotak pacijenata s blagom apnejom ima depresiju (13,3 %) (Slika 9).



Slika 9. Udio ispitanika s obzirom na depresiju prema stupnju OSA-e (0-3). Vrijednost 0 označava osobu koja nema OSA-u, vrijednost 1 označava blagu OSA-u ($AHI \geq 5$ i < 15), vrijednost 2 označava umjerenu OSA-u ($AHI \geq 15$ i < 30), vrijednost 3 označava tešku OSA-u ($AHI \geq 30$); ($\chi^2 = 0,320$, $P = 0,362$).

U populaciji pacijenata koji nemaju OSA-u, 4,8 % ispitanika ima astmu. Udio pacijenata koji imaju astmu ne mijenja se značajno s povećanjem stupnja OSA-e mjerene pomoću AHI vrijednosti te najveći postotak pacijenata s umjerenom apnejom ima astmu (7,6 %) (Slika 10).



Slika 10. Udio ispitanika s obzirom na astmu prema stupnju OSA-e (0-3). Vrijednost 0 označava osobu koja nema OSA-u, vrijednost 1 označava blagu OSA-u ($AHI \geq 5$ i < 15), vrijednost 2 označava umjerenu OSA-u ($AHI \geq 15$ i < 30), vrijednost 3 označava tešku OSA-u ($AHI \geq 30$); ($\chi^2 = 3,264$, $P = 0,353$).

Analizom rezultata Epworthove ljestvice pospanosti utvrđena je veća razina prekomjerne dnevne pospanosti, posebice u populaciji koja je imala potvrđenu dijagnozu OSA-e nakon cjelonoćne polisomnografije ili poligrafije (Tablica 3). Od 37,5 % ispitanika koji imaju tešku OSA-u, 42 % ispitanika ujedno ima prekomjernu dnevnu pospanost.

Tablica 3. Odnos kategorija pospanosti po Epworthovoj ljestvici i apneje prema OSA stupnjevima, N (%).

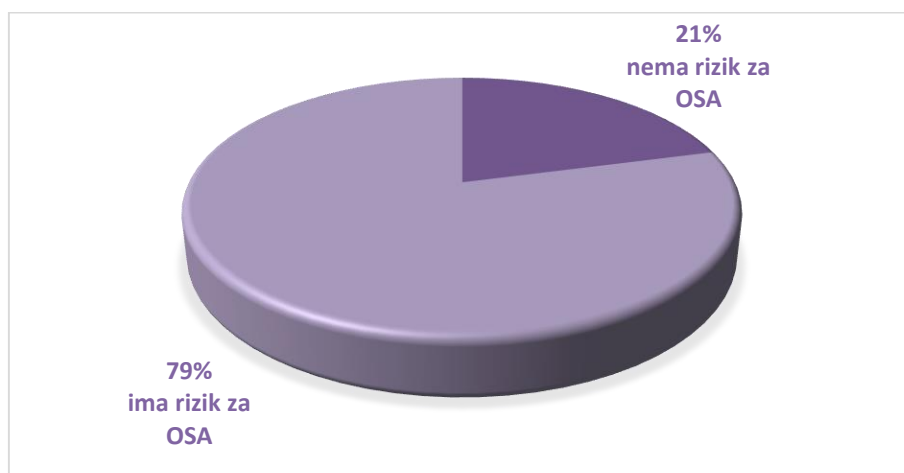
| ESS Kategorija | OSA stupnjevi | | | | |
|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|---------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | |
| 1 | 245 (16,8 %) | 459 (31,4 %) | 295 (20,2 %) | 461 (31,6 %) | 1460 (49,5 %) |
| 2 | 77 (16,1 %) | 129 (27,0 %) | 90 (18,9 %) | 181 (37,9 %) | 477 (16,2 %) |
| 3 | 136 (13,4 %) | 251 (24,8 %) | 161 (15,9 %) | 464 (45,8 %) | 1012 (34,3 %) |
| | 458 (15,5 %) | 839 (28,5 %) | 546 (18,5 %) | 1106 (37,5 %) | 2949 |
| χ^2 test | | | | | 52,583 |
| P | | | | | P < 0,001 |

ESS (engl. Epworth Sleepiness Scale) kategorija 1-3; kategorija 1 nema pospanost, kategorija 2 ima umjerenu pospanost, kategorija 3 ima prekomjernu dnevnu pospanost.
OSA stupnjevi (0 nema OSA-u, 1 blaga OSA, 2 umjerena OSA, 3 teška OSA).

Rezultati primjene STOP upitnika

Od ukupno 2950 ispitanika, 79,02 % imalo je rizik za opstrukcijsku apneju tijekom spavanja (STOP zbroj ≥ 2) (Slika 11), te su ti ispitanici bili stariji (56 (18-98) vs. 52,5 (18-88) godina; $P < 0,001$), imali su veću tjelesnu masu ($96,36 \pm 20,84$ vs. $85,89 \pm 18,76$ kg; $P < 0,001$), veći ITM ($30,35 \pm 6,18$ vs. $27,32 \pm 5,51$ kg/m²; $P < 0,001$) i opseg vrata ($42,10 \pm 5,18$ vs. $39,67 \pm 4,67$ cm; $P < 0,001$, Tablica 4) u odnosu na ispitanike koji prema STOP upitniku nisu imali rizik za OSA-u. Ispitanici koji su imali rizik za OSA-u imali su veći ukupni rezultat na Epworthovoj ljestvici pospanosti u odnosu na ispitanike koji prema STOP upitniku nisu imali rizik za OSA-u ($7,91 \pm 4,71$ vs. $5,05 \pm 4,14$; $P < 0,001$, Tablica 4)

Uspoređujući učestalost popratnih bolesti poput arterijske hipertenzije, GERB-a, šećerne bolesti, depresije i astme utvrđeno je da je značajno veći udio ispitanika koji su prema STOP upitniku imali rizik za OSA-u imao navedene kronične bolesti u odnosu na one bez rizika za OSA-u (Tablica 5).



Slika 11. Udio ispitanika s obzirom na rizik za OSA-u prema rezultatima STOP upitnika.

Tablica 4. Usporedba antropometrijskih značajki ispitanika bez rizika ($STOP < 2$) i s rizikom ($STOP \geq 2$) za OSA-u prema rezultatima STOP upitnika.

| Obilježje | Ukupno N = 2950 | Bez rizika STOP < 2 N = 628 | S rizikom STOP \geq 2 N = 2332 | P** |
|--------------------------|--------------------|-----------------------------------|--|---------|
| Dob (godine)* | 55 (18-98) | 52,5 (18-88) | 56 (18-98) | < 0,001 |
| Tjelesna visina (m) | 1,77 \pm 0,10 | 1,77 \pm 0,10 | 1,78 \pm 0,10 | 0,022 |
| Tjelesna masa (kg) | 94,23 \pm 20,88 | 85,89 \pm 18,76 | 96,36 \pm 20,84 | < 0,001 |
| ITM (kg/m ²) | 29,73 \pm 6,17 | 27,32 \pm 5,51 | 30,35 \pm 6,18 | < 0,001 |
| Opseg vrata (cm) | 41,62 \pm 5,17 | 39,67 \pm 4,67 | 42,10 \pm 5,18 | < 0,001 |
| ESS zbroj | 7,29 \pm 4,74 | 5,05 \pm 4,14 | 7,91 \pm 4,71 | < 0,001 |

ITM (indeks tjelesne mase), ESS (Epworthova ljestvica pospanosti).

*Dob je prikazana kao medijan (najmanja-najveća vrijednost), dok su ostale varijable prikazane kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija.

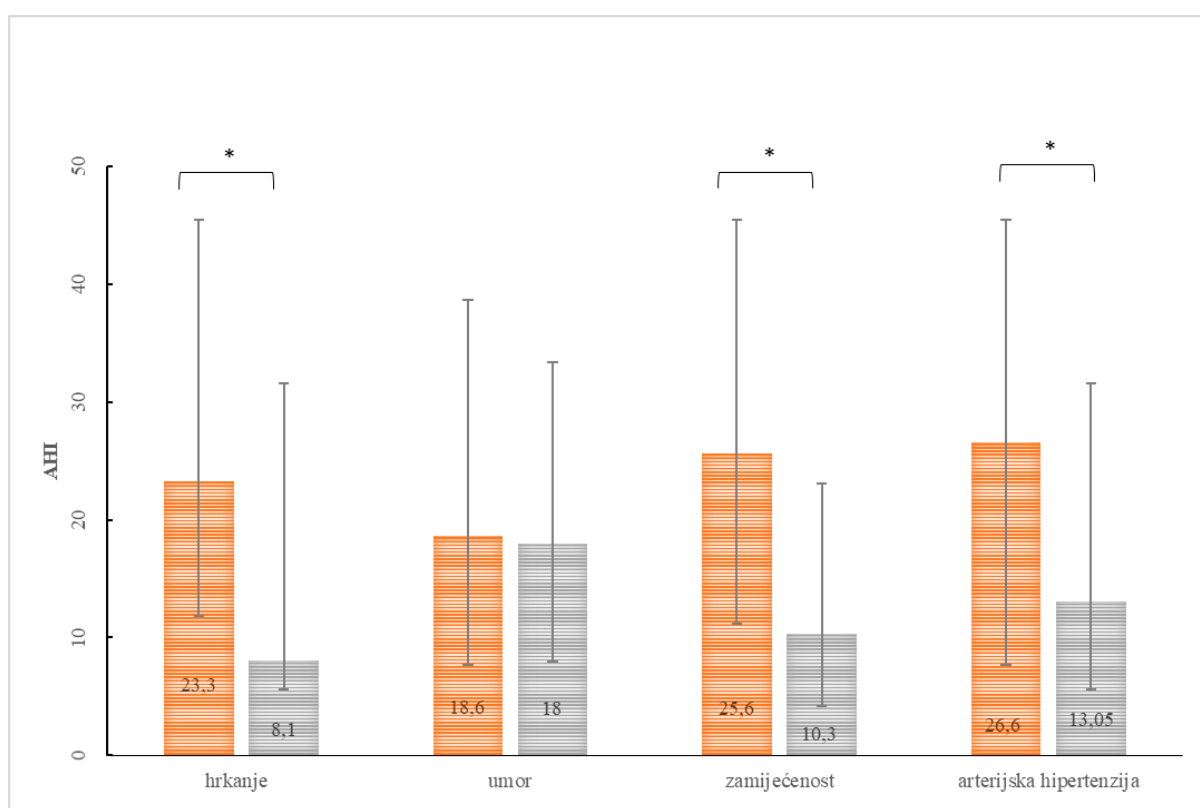
** t-test za nezavisne uzorke

Tablica 5. Učestalost popratnih bolesti obzirom na rizik za OSA (N, %).

| Obilježje | Ukupno | Bez rizika STOP < 2 N = 628 | S rizikom STOP \geq 2 N = 2332 | X ² | P |
|-------------------------|--------|-----------------------------------|--|----------------|---------|
| Arterijska hipertenzija | 1294 | 57 (4,4) | 1237 (95,6) | 304,19 | < 0,001 |
| GERB | 810 | 111 (13,7) | 699 (86,3) | 15,79 | < 0,001 |
| Šećerna bolest tipa 2 | 421 | 32 (7,6) | 389 (92,4) | 38,18 | < 0,001 |
| Depresija | 333 | 53 (15,9) | 280 (84,1) | 1,102 | 0,294 |
| Astma | 178 | 25 (14,0) | 153 (86,0) | 2,92 | 0,130 |

*GERB, gastroezofagealna refluksna bolest

Analiza povezanosti varijabli STOP upitnika (simptom hrkanja, zamijećenost zastoja disanja tijekom spavanja, umor, arterijska hipertenzija) i AHI vrijednosti pokazala je da pacijenti koji imaju simptom hrkanja imaju i veću AHI vrijednost u odnosu na ispitanike koji ne hrču (medijan 23,3 vs. 8,1; $P < 0,001$). Isto tako ispitanici koji imaju zamijećene zastoje disanja tijekom spavanja u odnosu na one koji nemaju zamijećene zastoje disanja tijekom spavanja imaju veću AHI vrijednost (medijan 25,6 vs. 10,3; $P < 0,001$), kao i ispitanici koji imaju arterijsku hipertenziju u odnosu na one koji nemaju arterijsku hipertenziju (medijan 26,6 vs. 13,05; $P < 0,001$) (Slika 12).



Slika 12. Povezanost simptoma OSA-e s medijanom AHI vrijednosti. *Mann-Whitney U test za nezavisne uzorke ($P < 0,001$); (narančasta boja - ima simptom; siva boja - nema simptom).

Rizik za OSA-u bio je veći u muškaraca nego u žena, osim u mlađim dobnim skupinama (mlađi od 30 godina) i najstarijoj dobnoj skupini (stariji od 70 godina) (Tablica 7).

Tablica 7. Prikaz udjela ispitanika s rizikom za opstruktivnu apneju tijekom spavanja (OSA) prema upitniku STOP u različitim dobnim skupinama ispitanika prema spolu.

| Dobna skupina (godine) | Ukupno N=2950 | Muškarci N=2060 | Žene N=890 | χ^2 | P* |
|------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|----------|-------|
| < 21 | 8/20 (40) | 5/13 (25) | 3/7 (15) | 0,035 | 0,852 |
| 21-30 | 89/154 (58) | 66/113 (58) | 23/41 (56) | 0,065 | 0,798 |
| 31-40 | 239/338 (70) | 197/269 (73) | 42/69 (61) | 4,042 | 0,044 |
| 41-50 | 434/554 (78) | 325/402 (81) | 109/152 (72) | 5,415 | 0,020 |
| 51-60 | 698/842 (83) | 467/550 (85) | 231/292 (79) | 4,520 | 0,034 |
| 61-70 | 633/751 (84) | 429/497 (86) | 204/254 (80) | 4,568 | 0,033 |
| > 70 | 229/286 (80) | 166/211 (79) | 63/75 (84) | 0,980 | 0,322 |
| Ukupno | 2330/2945 (79) | 1655/2055 (80) | 675/890 (76) | 8,274 | 0,004 |

Prikazan je broj ispitanika s rizikom/ukupni broj ispitanika u pojedinoj dobnoj skupini i (%).

* χ^2 test

5. RASPRAVA

Rezultati našeg istraživanja pokazali su da su pacijenti kojima je bila dijagnosticirana OSA većinom od komorbiditeta imali arterijsku hipertenziju (44 %), potom GERB (28 %), šećernu bolest tipa 2 (14 %), depresiju (11 %) te astmu (6 %). Nadalje, pokazalo se da se s povećanjem stupnja OSA-e mjerenog pomoću AHI vrijednosti, povećavao i udio pacijenata koji su imali arterijsku hipertenziju i šećernu bolest tipa 2, dok se udio pacijenata koji su imali GERB, depresiju i astmu nije razlikovao značajno u stupnjevima OSA-e prema AHI vrijednostima. Udio oboljelih od arterijske hipertenzije bio je najveći u pacijenata s teškom OSA-om (58,9 %) u odnosu na umjerenu (48,9 %) i blagu OSA-u (40, 6 %). I u slučaju šećerne bolesti tipa 2 najveći udio oboljelih imao je tešku OSA-u (37,8 %).

Od popratnih bolesti povezanih s OSA-om koje su bile uključene u istraživanje, arterijska hipertenzija, šećerna bolest tipa 2, GERB, astma i depresija, ustanovljeno je da je učestalost veća gotovo dva i više puta u muškaraca te da većina oboljelih od hipertenzije, šećerne bolesti tipa 2, te GERB-a ima povećani rizik za razvoj OSA-e prema rezultatima STOP upitnika. Hou, Zhao i sur. u sustavnome pregledu literature navode postojanje veće zastupljenosti OSA-e u oboljelih od arterijske hipertenzije (> 30 %), a osobito velika je zastupljenost rezistentne arterijske hipertenzije (> 80 %) među oboljelima od OSA. Također navode pozitivnu korelaciju između stupnjeva OSA-e i rizika za arterijsku hipertenziju, napose u bijelaca muškog spola (72). U slučaju GERB-a, bolest je prisutna u do 60 % OSA pacijenata u odnosu na 20 % opće populacije s naglaskom na noćni GERB (73). You i sur. u svome su istraživanju ustanovili povećan rizik za razvoj OSA-e u bolesnika s podskupinom GERB-a, neerozivni GERB, u odnosu na erozivni GERB i kontrolnu skupinu, ali bez utvrđivanja jasnog patofiziološkog mehanizma u podlozi povezanosti OSA-e i neerozivnog GERB-a (74).

Naše istraživanje ukazuje da su ispitanici koji dolaze u Centar za medicinu spavanja, a imaju veći rizik za OSA-u prema STOP upitniku, stariji, muškarci, koji imaju prekomjernu tjelesnu masu, veći opseg vrata i veću pospanost tijekom dana mjerenu ukupnim rezultatom na Epworthovoj ljestvici pospanosti u odnosu na ispitanike koji nemaju rizik za OSA-u prema rezultatima STOP upitnika. Također, na veći udio muškaraca u populaciji OSA-e u slučaju povećanog indeksa tjelesne mase i opsega vrata ukazuje istraživanje Dancey i sur. (75). Slični rezultati istraživanja dobiveni su u populaciji pacijenata koji imaju šećernu bolest tipa 2 kada im se procijenio rizik za OSA-u s pomoću STOP upitnika pri čemu se pokazalo da osobe s povećanim rizikom za OSA-u populaciji dijabetičara imaju veći indeks tjelesne mase, veći opseg vrata te da su stariji u odnosu na dijabetičare koji nemaju rizik za OSA-u (76).

Jedan od značajnih čimbenika rizika za OSA-u jest životna dob. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da je najveća učestalost ispitanika s rizikom za OSA-u koji dolaze u Centar za medicinu spavanja Split zbog poremećaja spavanja u dobnoj skupini 61-70 godina (84 %), s većom zastupljenošću muškaraca. Young i sur. navode kako je zastupljenost OSA-e najveća među muškarcima od 30. do 70. godine i povećava se sa starenjem posebno nakon 65. godine (15). Ruel i sur. navode da 52 % muškaraca starijih od 40 godina ima OSA-u. Također, ustanovili su da 58 % muškaraca ima multikomorbiditete (≥ 2 bolesti) naglašavajući kako je otprilike 70 % muškaraca s multikomorbiditetima imalo neprepoznatu OSA-u. Utvrdili su i pozitivnu korelaciju broja komorbiditeta s AHI vrijednostima, odnosno povećanje broja komorbiditeta sukladno stupnju OSA-e (77). Heinzer i sur. navode kako je zastupljenost OSA-e u muškaraca u dobnoj skupini 40-60 značajno veća nego u žena (79,6 % spram 46,7 %) (78), dok je u našem istraživanju odnos zastupljenosti muškaraca i žena u dobnoj skupini 41-50 bio 81 % spram 72 %, a u dobnoj skupini 51-60 odnos je bio 85 % spram 79 %. Važno je istaknuti i da je najveća razlika u riziku za OSA-u između muškaraca i žena zamijećena u dobnoj skupini 31-40 gdje 12 % više muškaraca ima rizik za OSA-u u odnosu na žene iste životne dobi.

Prekomjerna dnevna pospanost jedan je od uobičajenih simptoma u kliničkoj slici OSA-e iako se značajan udio pacijenata subjektivno ne tuži na taj simptom (79,80). Važan je učinak prekomjerne dnevne pospanosti na sposobnosti pravodobnog reagiranja u prometu i u radnoj okolini općenito. Naime, pospanost umanjuje mogućnost pravilnog upravljanja vozilom, smanjuje brzinu reakcije na podražaj te umanjuje vidnu sposobnost zbog mikrosnivanja. Upravo je prekomjerna dnevna pospanost najvažniji čimbenik rizika koji uzročno posljedično povezuje opstruktivnu apneju tijekom snivanja i vožnju te povećava rizik za prometne nezgode čak sedam puta (81). Ustanovljeno je da je učinak neprospavane noći na vozača gotovo istovjetan učinku koji postiže koncentracija alkohola u krvi od 0,7-0,8 ‰ (82). Taj značajan javno-zdravstveni problem potaknuo je odgovorna strukovna udruženja na svjetskoj razini da ustanove zakonska rješenja kojima bi se potaknulo što ranije prepoznavanje osoba koje imaju rizik za OSA-u te kako bi se OSA pravodobno dijagnosticirala i liječila (81). U našem istraživanju najveći udio oboljelih (49,5 %) od OSA-e imao je blagu pospanost prema Epworthovoj ljestvici pospanosti, dok je tešku pospanost imalo 34,3 % oboljelih od kojih je najveći udio (37,5 %) ujedno imao tešku OSA-u. Chen i sur. došli su do sličnih rezultata provodeći kohortno istraživanje o povezanosti Epworthove ljestvice pospanosti i težine OSA-e na velikoj populaciji kineskih pacijenata. Ustanovili su da

se ukupni rezultat Epworthove ljestvice pospanosti povećavao sukladno povećanju stupnja OSA-e u pacijenata te da postoji snažna pozitivna korelacija stupnja pospanosti i AHI vrijednosti (83). S druge strane, Ju i sur. navode kako u svome istraživanju nisu ustanovili značajnu korelaciju AHI vrijednosti i stupnja pospanosti s naglaskom da se ipak Epworthova ljestvica pospanosti može koristiti kao indikator prekomjerne dnevne pospanosti ukoliko se provodi pod strožim uvjetima intervjuiranja pacijenata (medicinsko osoblje) s ciljem smanjenja utjecaja subjektivnosti (84).

Jedan od ograničavajućih čimbenika u našem istraživanju jest da u većini slučajeva pacijenti subjektivno procjenjuju razinu dnevne pospanosti s pomoću Epworthove ljestvice pospanosti. Takav način ostavlja mogućnost kako lažno pozitivnog tako i lažno negativnog rezultata što zasigurno utječe na ishod procjene dnevne pospanosti. Nadalje, među pet proučavanih komorbiditeta u našem istraživanju, pacijenti se za sve komorbiditete subjektivno izjašnjavaju boluju li od određene bolesti samo s pozitivnim ili negativnim odgovorom. Takav odgovor ne mora nužno odgovarati stvarnoj kliničkoj dijagnozi posebno kada se radi o dvjema bolestima poput GERB-a i depresije, osobito ukoliko pacijent u trenutku dolaska u Centar za medicinu spavanja ne koristi lijekove za liječenje navedenih bolesti ili ih pak uzima sporadično, po potrebi i liječi tzv. bezreceptnim i/ili biljnim pripravcima. Na taj način postoji mogućnost da je broj pacijenata koji imaju GERB i/ili depresiju znatno veći nego je to u stvarnosti slučaj, stoga smo mišljenja da podatke o učestalosti tih bolesti u OSA pacijenata treba uzeti s oprezom. Također, u našem istraživanju nismo promatrali moguće učinke različitih lijekova na spavanje, a koje su pacijenti Centra za medicinu spavanja Split koristili za liječenje već postojećih bolesti, a za koje je poznato da mogu utjecati na poremećaje spavanja kao što je slučaj u lijekova sa sedativno-hipnotičkim djelovanjem poput nekih benzodiazepina i selektivnih inhibitora pohrane serotonina (fluoksetin, paroksetin, sertralin) koji skraćuju trajanje REM spavanja, zatim nekih antihipertenziva poput metildope i klonidina koji djeluju na središnji živčani sustav i uzrokuju sedaciju, beta-blokatora poput atenolola, metoprolola i propranolola koji mogu uzrokovati nesanicu, noćne more i noćna buđenja i određenih antiaritmika poput prokainamida i kinidina koji mogu uzrokovati dnevnu pospanost (85-87). Nadalje, neki pacijenti istovremeno uz OSA-u boluju od dviju ili više popratnih bolesti što može biti ograničavajući čimbenik koji nismo posebno proučili u našem istraživanju, a smatramo da bi u budućem istraživanju zasigurno vrijedilo istražiti i taj epidemiološki podatak obzirom na njihov učinak na tijek OSA-e i ishode liječenja.

Naše je istraživanje ukazalo da je OSA važan javnozdravstveni problem povezan s vodećim kroničnim bolestima današnjice, arterijskom hipertenzijom i šećernom bolesti tipa 2. U skladu s podacima ispitanika u okviru Europske ankete o zdravlju, gotovo svaki četvrti hrvatski građanin svjestan je da ima povišeni krvni tlak, a svaki četrnaesti pati od šećerne bolesti, astme ili drugih kroničnih bolesti dišnog sustava (88). Prema podacima u Biltenu Hrvatskog Zavoda za javno zdravstvo o kardiovaskularnim bolestima u Republici Hrvatskoj (2011.), u svim županijama vodeći uzrok smrti jesu kardiovaskularne bolesti (68) dok se šećerna bolest već dugi niz godina u Republici Hrvatskoj nalazi među deset vodećih uzroka smrti, a dugi niz godina prisutan je i ukupni trend porasta udjela šećerne bolesti u ukupnoj smrtnosti (69). S obzirom na vodeću poziciju arterijske hipertenzije i šećerne bolesti u morbiditetu i mortalitetu stanovništva Republike Hrvatske, bilo bi važno uključiti testove probira poput STOP upitnika i ESS-a u proces dijagnoze i liječenja pacijenata u ambulantama za arterijsku hipertenziju i endokrinologiju kako bi se na vrijeme otkrila i liječila moguća OSA u podlozi tih komorbiditeta. Na taj bi se način poboljšao i ishod liječenja i arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 i smanjio rizik razvoja drugih komplikacija.

6. ZAKLJUČCI

1. Učestalost arterijske hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 u ispitanika s OSA-om povećava se s povećanjem stupnja OSA-e, dok se učestalost ostalih kroničnih bolesti poput GERB-a, astme i depresije ne razlikuje obzirom na povećanje stupnja OSA-e. Ujedno značajno više muškaraca uz OSA-u ima i popratne bolesti u odnosu na žene, posebno se to odnosi na arterijsku hipertenziju i šećernu bolest tipa 2.
2. AHI vrijednost kojom se procjenjuje stupanj OSA bolesti značajno je veća u ispitanika koji imaju simptome hrkanja, zamijećenih zastoja disanja i boluju od arterijske hipertenzije.
3. Prekomjerna dnevna pospanost prema rezultatima Epworthove ljestvice pospanosti najzastupljenija je u pacijenata s teškom OSA-om.
4. Ispitanici s rizikom za OSA-u prema STOP upitniku jesu muškarci, starije dobi, s prekomjernom tjelesnom masom, većim indeksom tjelesne mase, većim opsegom vrata, te imaju prekomjernu dnevnu pospanost u odnosu na ispitanike koji nemaju rizik za OSA.
5. Ispitanici s rizikom za OSA-u prema STOP upitniku imaju veću učestalost arterijske hipertenzije, šećerne bolesti i GERB-a u odnosu na ispitanike bez rizika za OSA-u.

7. SAŽETAK

Cilj: Utvrditi zastupljenost komorbiditeta povezanih s OSA-om kao najznačajnijim poremećajem disanja tijekom spavanja u pacijenata Centra za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split, te istražiti povezanost čimbenika rizika i komorbiditeta povezanih s OSA-om pomoću STOP upitnika.

Ispitanici i metode: Provedeno je kliničko istraživanje koje je uključivalo ukupno 2950 ispitanika (2060 muškaraca i 890 žena), medijana životne dobi 55 godina (18-98). Podatci su uzeti iz arhive Centra za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu i Kliničkog bolničkog centra Split od listopada 2009. do srpnja 2018. godine. Dijagnostička obrada pacijenata uključivala je cjelonoćnu poligrafiju i cjelonoćnu polisomnografiju nakon koje je pomoću AHI vrijednosti procijenjen stupanj OSA-e u skladu sa smjernicama za dijagnostiku OSA-e prema Američkoj akademiji za medicinu spavanja (engl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) i Europskom društvu za istraživanje spavanja (engl. *European Sleep Research Society*, ESRS). U dijagnostičkoj obradi korišteni su i probirni upitnici, STOP upitnik i Epworthova ljestvica pospanosti (engl. *Epworth Sleepiness Scale*, ESS).

Rezultati: Od ukupnog broja ispitanika, nakon cjelonoćne polisomnografije ili poligrafije, OSA je bila dijagnosticirana u 84,5 % ispitanika. Tešku je OSA-u imalo 37,5 % ispitanika, umjerenu OSA-u 18,6 % ispitanika, blagu OSA-u 28,4 % ispitanika, dok 15,5 % ispitanika nije imalo OSA-u. Udio bolesnika s arterijskom hipertenzijom i šećernom bolesti tipa 2 povećavao se s povećanjem stupnja OSA-e i bio je najveći u kategoriji teške OSA-e (58,9 % vs. 37,8 %), dok je u bolestima GERB, astma i depresija udio oboljelih bio podjednak u svim stupnjevima OSA-e prema AHI vrijednostima. Prekomjernu dnevnu pospanost imalo je 42 % ispitanika kojima je dijagnosticirana teška OSA. AHI vrijednost bila je značajno veća u ispitanika koji su imali izražene simptome OSA-e, a to su hrkanje, zamijećenost zastoja disanja tijekom spavanja i arterijska hipertenzija ($P < 0,001$).

Povećani rizik za OSA-u prema rezultatima STOP upitnika imalo je 79% ispitanika pri čemu su ti ispitanici u odnosu na ispitanike bez rizika za OSA-u bili muškoga spola (71 %), starije dobi, s povećanim indeksom tjelesne mase ($30,35 \pm 6,18$ vs. $27,32 \pm 5,51$ kg/m², $P < 0,001$), povećanim opsegom vrata ($42,10 \pm 5,18$ vs. $39,67 \pm 4,67$ cm, $P < 0,001$) i većom pospanošću ($7,91 \pm 4,71$ vs. $5,05 \pm 4,14$, $P < 0,001$).

Zaključak: Naše je istraživanje pokazalo da je u OSA bolesnika među popratnim bolestima najveća učestalost arterijske hipertenzije, GERB-a i šećerne bolesti tipa 2. Pojavnost arterijske

hipertenzije i šećerne bolesti tipa 2 u OSA pacijenata povećava sa stupnjem OSA-e. Primjena STOP upitnika u populaciji pacijenata koji dolaze zatražiti liječničku pomoć uslijed poremećaja disanja tijekom spavanja ukazuje na veću učestalost navedenih popratnih bolesti u ispitanika koji imaju povećan rizik za OSA. To pak upućuje na važnost primjene STOP upitnika u probiru čime se može postići pravovremeno prepoznavanje, dijagnosticiranje i liječenje OSA pacijenata, a tako će se utjecati i na ishode liječenja najvažnijih kroničnih bolesti današnjice, a to su arterijska hipertenzija i šećerna bolest tipa 2.

8. SUMMARY

ABSTRACT

THE PREVALENCE OF COMORBIDITIES IN PATIENTS DIAGNOSED WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN SLEEP MEDICINE CENTER SPLIT

Aim: To determine the prevalence of comorbidities related to OSA as the most prevalent sleep related breathing disorder in Sleep medicine center Split patients and to investigate correlation of risk factors and OSA related comorbidities using STOP questionnaire.

Subjects and Methods: We conducted a clinical cross-sectional population study involving overall 2950 subjects (2060 men and 890 women), with median age of 55 (18-98) years. The data was taken from the archive of Sleep medicine center Split, from October 2009. to July 2018. Diagnostic procedure included screening questionnaires such as STOP questionnaire and Epworth Sleepiness Scale (ESS), polygraphy and full-night polysomnography, following which severity of OSA was evaluated on the basis of AHI according to the guidelines for the OSA diagnosis given by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) and European Sleep Research Society (ESRS).

Results: OSA was diagnosed in 84.5 % of overall number of patients after performing whole night polysomnography or polygraphy. Severe OSA was diagnosed in 37.5 % of patients, 18.6 % had moderate OSA, 28.5 % had mild OSA while 15.5 % of patients did not have OSA. Proportion of patients with hypertension and diabetes mellitus 2 increased with OSA severity and was highest at severe OSA (58.9 % vs. 37.8 %), while in comorbidities like GERD, asthma and depression proportion remained similar in all OSA categories. Among patients diagnosed with severe OSA, 42 % of them had excessive daytime sleepiness. AHI value was significantly higher among OSA patients who suffered from symptoms such as snoring, being observed to stop breathing while asleep and arterial hypertension ($P < 0.001$).

There were 79 % of patients who had increased risk for OSA ($STOP \geq 2$) and they were, comparing to the patients who did not have risk for OSA, mostly men (71 %), elderly people with the peak in age group 61-70 (84 %), higher BMI (30.35 ± 6.18 vs. 27.32 ± 5.51 kg/m², $P < 0.001$), larger neck circumference (42.10 ± 5.18 vs. 39.67 ± 4.67 cm, $P < 0.001$) and intensive sleepiness (7.91 ± 4.71 vs. 5.05 ± 4.14 , $P < 0.001$). Men were more present in all comorbidities related to OSA especially diabetes mellitus type 2 (71.3 %) and hypertension (68 %). Among four symptoms used in calculating the risk for OSA, snoring has the best correlation with AHI values ($r = 0.336$, $P < 0.001$).

Conclusion: Our study showed that in OSA patients the most common comorbidities related to OSA were arterial hypertension, GERD and diabetes mellitus type 2. The prevalence of arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 in OSA patients increased with the severity of OSA. STOP questionnaire application among population of patients who seek help because of sleep related breathing disorders implies to higher prevalence of related comorbidities in patients with higher risk for OSA. Therefore, it is important to use STOP questionnaire as a screening tool which can help us recognize, diagnose and treat patients with OSA on time and in that way affect the outcome of treating the most important chronic diseases of today's, which are arterial hypertension and diabetes mellitus type 2.

9. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Dogas Z, Pecotic R, Valic M. Regulation of sleep and wakefulness. U: Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P, ur. Sleep Medicine Textbook. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014. str. 13-27.
2. Judaš M, Kostović I. Temelji neuroznanosti. Zagreb: MD; 1997. str. 295-320.
3. Conduit R, Robinson S. The neurobiology of sleep: neural circuitry and mechanisms. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, ur. Sleep medicine. Melbourne, Australia: IP Communication; 2017. str. 34-43.
4. Guyton AC, Hall JE. Stanja moždane aktivnosti – spavanje, moždani valovi, epilepsija, psihoze. U: Andreis I, Kukulja Taradi S, ur. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012. str. 721-28.
5. Teng A, Chuang S. Normal human sleep: infancy to adulthood. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, ur. Sleep medicine. Melbourne: IP Communication; 2017. str. 17-22.
6. Amici R, Zoccoli G. Adaption of bodily functions to sleep. U: Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P, ur. Sleep Medicine Textbook. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014. str. 27-39.
7. Schredi M. Sleep and dreaming. U: Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P, ur. Sleep Medicine Textbook. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014. str. 63-73.
8. Hillman DR, Lack LC. Public health implications of sleep disorders and insufficient sleep. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, ur. Sleep medicine. Melbourne: IP Communication; 2017. str. 103-11.
9. Hillman DR, Lack LC. Public health implications of sleep loss: the community burden. Med J Aust. 2013;199(8):S7-10.
10. Centofanti S, Dorrian J, Hilditch C, Banks S. Features and neurocognitive effects. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, ur. Sleep medicine. Melbourne: IP Communication; 2017. str. 92-102.
11. Zucconi M, Ferri R. Classification of sleep disorders. U: Bassetti CL, Dogas Z, Peigneux P, ur. Sleep Medicine Textbook. Regensburg: European Sleep Research Society; 2014. str. 95-111.
12. ICSD-3. International Classification of Sleep Disorders. Westchester, IL.: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

13. Kairaitis K, Wheatley J. Clinical features of adult obstructive sleep apnoea and pathophysiology of upper airway obstruction. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, ur. Sleep medicine. Melbourne: IP Communication; 2017. str. 114-24.
14. White DP. Sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2006;3(1):124-8.
15. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA. 2004;291(16):2013-6.
16. James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. Int J Obes (Lond). 2008;32 Suppl 7:S120-6.
17. Schachter L. Weight and weight loss. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, ur. Sleep medicine. Melbourne: IP Communication; 2017. str. 170-7.
18. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA. 2000;284(23):3015-21.
19. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1993;148(2):462-6.
20. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. Thorax. 1999;54(4):323-8.
21. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, i sur. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(10):1388-95.
22. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, i sur. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. Am J Med. 2006;119(1):72 e9-14.
23. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. Ann Intern Med. 1995;122(3):174-8.
24. Patel SR. Shared genetic risk factors for obstructive sleep apnea and obesity. J Appl Physiol. 2005;99(4):1600-6.
25. Riha RL, Brander P, Vennelle M, Douglas NJ. A cephalometric comparison of patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome and their siblings. Sleep. 2005;28(3):315-20.
26. Polotsky VY, O'Donnell CP. Genomics of sleep-disordered breathing. Proc Am Thorac Soc. 2007;4(1):121-6.

27. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):144-53.
28. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt 1):1673-89.
29. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest.* 1992;89(5):1571-9.
30. Cheng L, Ivanova O, Fan HH, Khoo MC. An integrative model of respiratory and cardiovascular control in sleep-disordered breathing. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;174(1-2):4-28.
31. Duffin J, Mohan RM, Vasiliou P, Stephenson R, Mahamed S. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respir Physiol.* 2000;120(1):13-26.
32. Catcheside PG, Deacon NL. Pathophysiological mechanisms: the respiratory control system. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, ur. *Sleep medicine.* Melbourne: IP Communication; 2017. str. 124-33.
33. Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K, i sur. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep.* 2003;26(7):851-6.
34. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130(2):175-8.
35. Kay A, Trinder J, Kim Y. Progressive changes in airway resistance during sleep. *J Appl Physiol (1985).* 1996;81(1):282-92.
36. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, Jordan AS, Patel SR, Lo YL, i sur. Effect of increased lung volume on sleep disordered breathing in patients with sleep apnoea. *Thorax.* 2006;61(5):435-9.
37. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4510-5.

38. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2012;16(3):793-802.
39. Mansfield D, Chai-Coetzer CL, Antic N, McEvoy RD. Optimal evaluation of adult obstructive sleep apnoea. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, ur. *Sleep medicine*. Melbourne: IP Communication; 2017. str. 160-9.
40. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-91.
41. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, i sur. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-21.
42. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, i sur. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
43. Shepard JW, Jr., Buysse DJ, Chesson AL, Jr., Dement WC, Goldberg R, Guilleminault C, i sur. History of the development of sleep medicine in the United States. *J Clin Sleep Med*. 2005;1(1):61-82.
44. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C, i sur. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. *ASDA standards of practice*. *Sleep*. 1994;17(4):378-92.
45. Tremper KK, Barker SJ. Pulse oximetry. *Anesthesiology*. 1989;70(1):98-108.
46. Slater JA, Rossely A, Minogue T. Polysomnography: the measurement of sleep and sleep disorders. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, ur. *Sleep medicine*. Melbourne: IP Communication; 2017. str. 65-79.
47. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P, i sur. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. *J Sleep Res*. 2012;21(4):357-68.
48. Gay P, Weaver T, Loubé D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29(3):381-401.
49. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, i sur. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006;29(3):375-80.

50. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 2006;29(2):244-62.
51. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., i sur. Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep*. 2006;29(2):240-3.
52. Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, i sur. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006;29(8):1031-5.
53. Djavadkhani Y, Yee BJ, Phillips CL. Cardiovascular and metabolic complications of obstructive sleep apnoea. U: Mansfield D, Antic N, Rajaratnam S, Naughton M, ur. *Sleep medicine*. Melbourne: IP Communication; 2017. str. 142-50.
54. Sanchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):61-72.
55. Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep*. 2013;5:43-52.
56. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(3):215-22.
57. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1439-51.
58. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(4):265-72.
59. Birkbak J, Clark AJ, Rod NH. The effect of sleep disordered breathing on the outcome of stroke and transient ischemic attack: a systematic review. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(1):103-8.
60. Buchner S, Satz A, Debl K, Hetzenecker A, Luchner A, Husser O, i sur. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2014;35(3):192-9.
61. Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, Nieto FJ, i sur. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2015;38(5):677-84.

62. Rosen D, Roux FJ, Shah N. Sleep and breathing in congestive heart failure. *Clin Chest Med.* 2014;35(3):521-34.
63. Kendzerska T, Mollayeva T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2014;18(1):49-59.
64. Radman M. Patofiziologija metaboličkog sindroma. U: Tičinović Kurir T, ur. *Patofiziologija endokrinopatija.* Split: Redak; 2013. str. 103-8.
65. Lindberg E, Theorell-Haglow J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest.* 2012;142(4):935-42.
66. Bozic J, Galic T, Supe-Domic D, Ivkovic N, Ticinovic Kurir T, Valic Z, i dr. Morning cortisol levels and glucose metabolism parameters in moderate and severe obstructive sleep apnea patients. *Endocrine.* 2016;53(3):730-9.
67. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, i sur. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1017-9.
68. Kralj V, Sekulić K, Šekerija M. *Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj.* Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske; 2013.
69. Poljičanin T, Duvnjak LS, Vinković M, Kolarić V. *Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj 2005.-2014.* Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske, Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac, KB „Merkur“; 2015.
70. Musić Milanović S, Bukal D. Epidemiologija debljine – javnozdravstveni problem. *Medicus.* 2018;27(1):7-13.
71. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
72. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, i sur. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2018;8(1):010405.
73. Emilsson OI, Janson C, Benediktsdottir B, Juliusson S, Gislason T. Nocturnal gastroesophageal reflux, lung function and symptoms of obstructive sleep apnea: Results from an epidemiological survey. *Respir Med.* 2012;106(3):459-66.

74. You CR, Oh JH, Seo M, Lee HY, Joo H, Jung SH, i sur. Association Between Non-erosive Reflux Disease and High Risk of Obstructive Sleep Apnea in Korean Population. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(2):197-204.
75. Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Shepard J, Jr., Hoffstein V. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest.* 2003;123(5):1544-50.
76. Zemunik V, Pavlinac Dodig I, Valić M, Tičinović Kurir T, Đogaš Z, Pecotić R. Procjena rizika za opstruktivnu apneju tijekom spavanja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. *Medica Jadertina.* 2013;43(4):179-87.
77. Ruel G, Martin SA, Levesque JF, Wittert GA, Adams RJ, Appleton SL, i sur. Association between multimorbidity and undiagnosed obstructive sleep apnea severity and their impact on quality of life in men over 40 years old. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2018;3:e10.
78. Heinzer RC, Pellaton C, Rey V, Rossetti AO, Lecciso G, Haba-Rubio J, i sur. Positional therapy for obstructive sleep apnea: an objective measurement of patients' usage and efficacy at home. *Sleep Med.* 2012;13(4):425-8.
79. He K, Kapur VK. Sleep-Disordered Breathing and Excessive Daytime Sleepiness. *Sleep Med Clin.* 2017;12(3):369-82.
80. Garbarino S, Scoditti E, Lanteri P, Conte L, Magnavita N, Toraldo DM. Obstructive Sleep Apnea With or Without Excessive Daytime Sleepiness: Clinical and Experimental Data-Driven Phenotyping. *Front Neurol.* 2018;9:505.
81. Pecotić R. Apneja tijekom spavanja i sposobnost upravljanja vozilom. U: Hodoba D, ur. *Poremećaji spavanja.* Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 63-72.
82. Heaton K. Sleep and motor vehicle crash risk. *J Emerg Nurs.* 2009;35(4):363-5.
83. Chen R, Xiong KP, Lian YX, Huang JY, Zhao MY, Li JX, i sur. Daytime sleepiness and its determining factors in Chinese obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath.* 2011;15(1):129-35.
84. Lee SJ, Kang HW, Lee LH. The relationship between the Epworth Sleepiness Scale and polysomnographic parameters in obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(4):1143-7.
85. Trkulja V. Lijekovi za liječenje hipertenzije. U: Bach-Rojecky L, ur. *Temeljna i klinička farmakologija.* Zagreb: Medicinska naklada 2011. str. 167-90.
86. Tvrdeić A. Anksiolitici i sedativi-hipnotici. U: Bach-Rojecky L, ur. *Temeljna i klinička farmakologija.* Zagreb: Medicinska naklada 2011. str. 371-86.

87. Medications that can affect sleep [Internet]. Boston: Harvard Health Publishing; 2010 [citirano 2019 May 3]; Dostupno na: https://www.health.harvard.edu/newsletter_article/medications-that-can-affect-sleep.
88. Hrvatska: pregled stanja zdravlja i zdravstvene zaštite 2017, State of Health in the EU. Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels: OECD Publishing; 2017.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODATCI

Ime i prezime: Petra Baković

Datum i mjesto rođenja: 19. srpnja 1994. godine, Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Bijankinijeva 6, 21 000 Split, Republika Hrvatska

Telefon: +385 91 344 4920

E-adresa: pet-ra111@hotmail.com

OBRAZOVANJE

2001. – 2009. Osnovna škola „prof. Filip Lukas“, Kaštel Stari

2009. – 2013. IV. gimnazija, Split

2013. – 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studij Medicina

MATERINSKI JEZIK

Hrvatski jezik

OSTALI JEZICI

Engleski jezik (aktivno)

Talijanski jezik (aktivno)

Francuski jezik (osnove)

Njemački jezik (osnove)

AKTIVNOSTI

Demonstratorica na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta u Splitu (2014. – 2019.)

Demonstratorica na Katedri za biokemiju Medicinskog fakulteta u Splitu (2015. – 2016.)

Demonstratorica na Katedri za neuroznanost Medicinskog fakulteta u Splitu (2015. – 2019.)

Član Studentske podsekcije Psihijatrija NeuroSplit (2015. – 2017.)

Dobitnica Dekanove nagrade 2015. za izvrstan uspjeh u akademskoj godini 2013./2014.

Pohađala „Pre-conference short course on epigenomics by Mayo clinic“ 16.6.2019. u sklopu 11. ISABS kongresa u Splitu 17. – 22.6.2019.

Student volonter na 11. ISABS kongresu u Splitu 17. – 22.6.2019.